

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg



**Verbesserte kardiovaskuläre Risikostratifizierung
durch automatische Quantifizierung des
koronaren Plaquevolumens in der CT-
Angiographie im Langzeit-Follow-up**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ramona Straub

aus Landshut

2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Wieland Sommer

Prof. Dr. med. Thomas M. Schiele

Mitbetreuung durch die

promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Jörg Hausleiter

Dr. med. Simon Deseive

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2019

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | ii |
| Abkürzungsverzeichnis | ii |
| Abbildungsverzeichnis | iv |
| Tabellenverzeichnis | v |
| 1 Einleitung | 6 |
| 2 Grundlagen und Zielsetzung | 8 |
| 2.1 Blutversorgung des Herzens – Die Koronararterien | 8 |
| 2.2 Atherosklerose und koronare Herzkrankheit | 9 |
| 2.2.1 Definitionen | 9 |
| 2.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie | 10 |
| 2.2.2.1 Risikofaktoren | 10 |
| 2.2.2.2 Pathogenese | 11 |
| 2.3 Diagnostik der KHK | 15 |
| 2.3.1 Indikation zur Durchführung einer koronaren CT | 16 |
| 2.3.2 Funktionsweise der CT allgemein | 17 |
| 2.3.3 Entwicklung der kardialen CT | 18 |
| 2.3.3.1 Spiral-CT | 19 |
| 2.3.3.2 Multidetektoren Systeme | 20 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.3.2 | Berechnungsalgorithmen | 38 |
| 3.4 | Statistik..... | 38 |
| 4 | Ergebnisse | 39 |
| 4.1 | Patientenkollektiv..... | 39 |
| 4.2 | Charakterisierung des Patientenkollektivs..... | 40 |
| 4.3 | Quantitative und plaquevolumetrische Auswertung..... | 42 |
| 4.3.1 | Auswertungen bezogen auf den primären Endpunkt..... | 42 |
| 4.3.2 | Auswertungen bezogen auf den kardialen Endpunkt | 43 |
| 4.3.3 | Verteilung des Gesamtplaquevolumens | 43 |
| 4.3.4 | Jährliche Ereignisraten..... | 45 |
| 4.3.5 | Adjustierte und unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven zum ereignisfreien Überleben | 45 |
| 4.3.6 | Univariate Cox-Regressionsanalyse | 46 |
| 4.3.7 | Positives Remodelling | 48 |
| 4.4 | Verbesserungen in der Risikostratifizierung | 48 |
| 4.5 | Additiver prognostischer Wert im Vergleich mit dem Kalziumscore und klinischem Risikoprofil | 49 |
| 5 | Diskussion | 51 |
| 5.1 | Nutzen für den Risikopatienten | 52 |
| 5.2 | Plaquedifferenzierung..... | 54 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.3 | <i>Positives Remodelling</i> | 55 |
| 5.4 | <i>Stärken und Schwächen</i> | 56 |
| 5.5 | <i>Ausblick</i> | 57 |
| 6 | Zusammenfassung | 58 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 60 |
| 8 | Danksagung | 68 |
| 9 | Eidesstattliche Versicherung | 69 |
| 10 | Verzeichnis der Vorveröffentlichungen | 70 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------|---|
| ACS | akutes Koronarsyndrom |
| AP | Angina pectoris |
| BMI | Body Mass Index |
| CCTA | kardiale computertomographische Angiographie |
| CP | kalzifizierter Plaque |
| CPV | kalzifiziertes Plaquevolumen |
| CT | Computertomographie |
| DSCT | Dual-Source-Computertomographie |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| HDL | High-Density-Lipoprotein |
| IQR | Interquartilsabstand |
| IVUS | intravaskulärer Ultraschall |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| LAD | Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie |
| LCX | Ramus circumflexus der linken Koronararterie |
| LDL | Low-Density-Lipoprotein |
| LM | Hauptstamm der linken Koronararterie |
| NCP | nichtkalzifizierter Plaque |
| NCPV | nichtkalzifiziertes Plaquevolumen |
| NRI | Net Reclassification Improvement |

| | |
|------|--|
| OCT | optische Kohärenztomographie |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| RCA | rechte Koronararterie |
| TCFA | thin-cap fibroatheroma |
| TPV | Gesamtplaquevolumen |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1 - Die Koronararterien mit Segmenteinteilung der American Heart Association | 8 |
| Abbildung 2 - Pathogenese der Atherosklerose | 12 |
| Abbildung 3 - Vergleichende Darstellung in der Angiographie und im IVUS | 14 |
| Abbildung 4 - Vergleich verschiedener diagnostischer Modalitäten der KHK... | 15 |
| Abbildung 5 - Schematische Darstellung der CT..... | 17 |
| Abbildung 6 - Funktionsweise einer Spiral-CT | 19 |
| Abbildung 7 - Schematische Darstellung von Multidetektorsystemen | 20 |
| Abbildung 8 - Vergleichende Darstellung von einfacher Spiral-CT Aufnahme und 16-Zeilen Spiral-CT | 21 |
| Abbildung 9 - Schematische Darstellung der Dual Source CT | 22 |
| Abbildung 10 - Berechnung des Morise-Scores | 24 |
| Abbildung 11 - Extraktion des Koronarbaums und automatische Gefäßauswahl | 33 |
| Abbildung 12 - Manuelle Gefäßauswahl | 34 |
| Abbildung 13 - Längsansicht der Bildbearbeitung | 35 |
| Abbildung 14 - Queransicht der Bildbearbeitung..... | 36 |
| Abbildung 15 - Plaquemarkierung | 37 |
| Abbildung 16 - Patientenkollektiv | 39 |
| Abbildung 17 - Kumulative Verteilungskurve des TPV | 44 |
| Abbildung 18 - Adjustierte und unadjustierte Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtplaquevolumens..... | 46 |
| Abbildung 19 - Adjustierte Vorhersagewerte der CT-Parameter - multivariate Analyse | 49 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 – Patientencharakteristika stratifiziert für den primären Endpunkt.... | 41 |
| Tabelle 2 – Ergebnisse der quantitativen CT-Auswertung und Plaquevolumenquantifizierung (primärer Endpunkt)..... | 42 |
| Tabelle 3 - Ergebnisse der quantitativen CT-Auswertung und Plaquevolumenquantifizierung (kardialer Endpunkt) | 43 |
| Tabelle 4 - Jährliche Ereignisraten..... | 45 |
| Tabelle 5 - Univariate Cox-Regressions-Analyse: primärer Endpunkt | 47 |
| Tabelle 6 - Univariate Cox-Regressions-Analyse: kardialer Endpunkt | 47 |

1 Einleitung

Ob das Herz das wichtigste Organ des Menschen ist, vermag diese Arbeit nicht zu klären. Unser Organismus funktioniert nur im Zusammenspiel aller Organfunktionen. Zweifelsfrei jedoch ist das Herz jenes Organ, zu dem auch Laien den unmittelbarsten Bezug haben. Jeder kann seinen Herzschlag spüren, wenn er sich darauf konzentriert und für viele hat das Herz darüber hinaus auch eine sentimentale Bedeutung, denn es wirkt beruhigend, den gleichmäßigen Herzschlag eines Menschen zu spüren.

Doch auch für den Arzt ist es – unabhängig von seinem Fachgebiet – wichtig, über gewisse Grundkenntnisse von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu verfügen. Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerungsstruktur in Deutschland ist ein Großteil der Patienten in unterschiedlichem Ausmaß von der systemischen Erkrankung des Gefäßsystems, der Atherosklerose, betroffen. Die Atherosklerose ist eine sich sehr langsam entwickelnde Erkrankung, die oft lange Jahre bis Jahrzehnte asymptomatisch bleibt. Es können jedoch schon bei Jugendlichen beginnende atherosklerotische Veränderungen nachgewiesen werden [1]. Die Manifestation erfolgt im späteren Verlauf oft plötzlich in Form von Herzinfarkt, Schlaganfall oder plötzlichem Herztod. Epidemiologisch gesehen sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Laut statistischem Bundesamt starben 2013 354 493 Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen (43,2% Männer und 56,8% Frauen). Dies machte 39,7% aller Todesfälle in Deutschland aus. Bösartige Neubildungen folgten - entgegen der oft überwiegender Ängste - erst an zweiter Stelle der Todesursachen mit 25,0%. Bei näherer Betrachtung der kardiovaskulären Erkrankungen, verstarben 20,6% durch chronisch ischämische Herzkrankheit, 15,4% an einem Myokardinfarkt, 12,9% an nicht-ischämischer Herzinsuffizienz und 7,0 % durch hypertensive Herzkrankheit [2]. Auch ökonomisch gesehen verursachen Herz-Kreislauf-Erkrankungen enorme Aufwendungen. 2008 betrugen die Kosten, verursacht durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen 37 Milliarden Euro, was 14,5% der gesamten Krankheitskosten in Deutschland entsprach [3]. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass gerade diese Erkrankungen im Blickfeld der medizinischen und biochemischen Wissenschaft stehen. Jene hohen Zahlen

rechtfertigen die Forschung an effektiven Methoden zur Früherkennung und Prognose der Krankheiten, um präventive und therapeutische Mittel effektiv und kostengünstig einsetzen zu können. Vergleicht man die Zahl der Sterbefälle aus dem Jahr 2000 mit den Zahlen des statistischen Bundesamts von 2013, lässt sich eine deutliche positive Entwicklung erkennen. 2000 starben 93 040 Menschen an chronisch ischämischer Herzkrankheit und 67 282 an einem akuten Myokardinfarkt. 2013 ist ein deutlicher Rückgang der Sterbefälle erkennbar, bei chronisch ischämischer Herzkrankheit auf 73 176 und bei akutem Myokardinfarkt auf 52 044 [3].

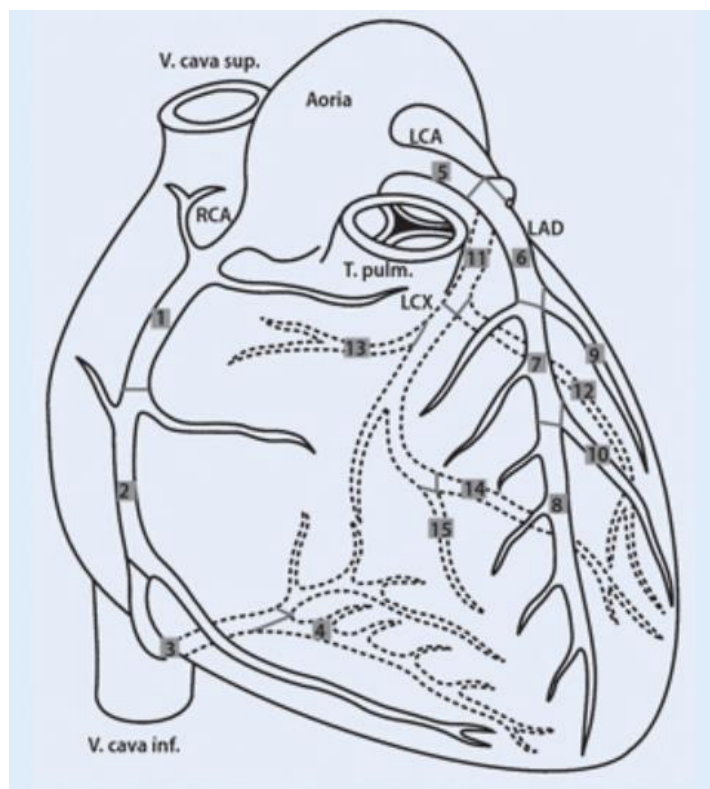
Im Zuge der Forschung wurden viele Risikofaktoren identifiziert und validiert sowie Scores für die individuelle Risikoabschätzung entwickelt. Auch wenn die Risikostratifizierung in Begleitung von präventiven Maßnahmen in den letzten Jahren schon zu einem deutlichen Rückgang kardialer Ereignisse geführt hat, ist es nach wie vor schwierig, das individuelle Risiko einzelner Personen genau abzuschätzen. Vor allem bei der Einschätzung des persönlichen Risikos wird der kardialen Bildgebung eine Schlüsselrolle zuteil [4, 5]. Das Ziel der Forschung ist es, Risikopatienten frühzeitig zu erkennen und dadurch eine zielgerichtete Therapie zu ermöglichen.

Bildgebungsmodalitäten wie die koronare computertomographische Angiographie (CCTA) zeigen großes Potential, Läsionen in den Herzkranzgefäßen zu identifizieren. Dank des technischen Fortschritts der Geräte können inzwischen kalzifizierte sowie nichtkalzifizierte Plaques dargestellt werden. Neueste Software Entwicklungen bieten die Möglichkeit mittels semiautomatischer Algorithmen die Läsionen volumetrisch sowie morphologisch zu vermessen und somit das Gesamtplaquevolumen und dessen Zusammensetzung zu erfassen. Es stellt sich die Frage, ob die durch das quantitative Gesamtplaquevolumen zusätzlich gewonnenen Informationen eine verbesserte Aussagekraft für die individuelle Risikoabschätzung erlauben.

2 Grundlagen und Zielsetzung

2.1 Blutversorgung des Herzens – Die Koronararterien

Das Herz wird über drei große Arterien (RCA, LCX, LAD) und davon abzweigenden kleineren Ästen versorgt. Neben der rechten Koronararterie (RCA) existiert die linke Koronararterie (LCA), die sich nach einem gemeinsam verlaufenden Anfangsteil, dem linken Hauptstamm (LM), in den Ramus circumflexus (LCX) und den Ramus interventrikularis anterior (LAD) aufteilt. Die American Heart Association teilt die Koronargefäße in 15 Segmente ein [6].



**Abbildung 1 - Die Koronararterien mit Segmenteinteilung der American Heart Association
modifiziert nach [7] und [6]**

Segmente 1-4 entsprechen der rechten Koronararterie (RCA); Segment 5 entspricht dem linken Hauptstamm (LM); Segment 6-10 entsprechen der linken Koronararterie (LAD); Segmente 11-15 entsprechen dem Ramus circumflexus (LCX).

Die Koronarien bilden untereinander zahlreiche Anastomosen. Jedoch reicht dies, im Falle eines akuten Verschlusses nicht aus, um die ausreichende Versorgung des Myokards über einen Kollateralkreislauf sicherzustellen. Man spricht von funktionellen Endarterien.

Moderne Techniken der Bildgebung erlauben eine Darstellung der Koronargefäße. Vor allem die CCTA hat sich in den letzten Jahrzehnten rasch weiterentwickelt und ermöglicht als nichtinvasives Verfahren nicht nur die Abbildung des Gefäßverlaufs, sondern auch die der Gefäßwand und deren atherosklerotischen Veränderungen (vgl. Kapitel 2.3.3).

2.2 Atherosklerose und koronare Herzkrankheit

2.2.1 Definitionen

Die Atherosklerose stellt einen systemischen Prozess der größeren und mittleren muskulären und elastischen Arterien dar. Die WHO definiert die Atherosklerose als eine variable Kombination von Veränderungen an der Gefäßintima, im Sinne herdförmiger Ansammlungen von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen sowie Bindegewebe und Kalziumablagerungen, welche auch mit Veränderungen der Arterienmedia verbunden sind [8].

Atherosklerotische Läsionen treten an bestimmten Stellen im Herz-Kreislauf-System bevorzugt auf und führen zu charakteristischen klinischen Symptomen. Die Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien wird als koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet und geht mit Verhärtung, Elastizitätsverlust und Lumeneinengung der Herzkranzgefäße einher. Dies führt in der Folge zu einer Minderperfusion und somit zu einer Diskrepanz zwischen O_2 -Angebot und O_2 -Bedarf des Myokards. In Abhängigkeit des Ausmaßes kommt es zu den typischen Symptomen der Angina pectoris (AP) oder eines Myokardinfarkts.

2.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Atherosklerose ist eine progrediente Erkrankung und in Ihrer Pathophysiologie äußerst komplex. Früher wurde angenommen, dass es sich bei der Atherosklerose um eine Ablagerung von Lipiden und Lipoproteinen in der Gefäßwand handelt. Dies ist jedoch nach heutiger Meinung eine stark vereinfachte Sichtweise. Demnach ist der atherosklerotische Prozess ein hochkomplexer Vorgang, bei dem die Lipidablagerung neben der endothelialen Dysfunktion und inflammatorischen Reaktion nur einen Teilaspekt darstellt [9].

2.2.2.1 Risikofaktoren

Die Entstehung der Atherosklerose ist multifaktoriell bedingt. Durch weitreichende Forschung konnten bislang sechs Hauptrisikofaktoren identifiziert werden [10].

- Arterielle Hypertonie
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- Dyslipoproteinämie: Erhöhung des LDL-Cholesterin (Low-Density-Lipoprotein); Erniedrigung des HDL-Cholesterin (High-Density-Lipoprotein)
- Positive Familienanamnese (Kardiovaskuläre Ereignisse bei Verwandten ersten Grades vor dem 55. Lebensjahr bei Männern bzw. dem 65. Lebensjahr bei Frauen)
- Lebensalter (>45 Jahre bei Männer, >55 Jahre bei Frauen)

Stammbetonte Adipositas, hoher Fibrinogenspiegel und hoher Triglyceridspiegel stellen weitere Risikofaktoren dar [10]. In die meisten konventionellen Risiko-Scores werden jedoch nur die hier aufgeführten Hauptrisikofaktoren berücksichtigt (vgl. Kapitel 2.4.1).

2.2.2.2 Pathogenese

Der komplette Pathomechanismus ist sehr komplex und heute noch nicht vollständig verstanden. Man geht jedoch davon aus, dass sich die Atherosklerose über folgende Zwischenschritte entwickelt [9]:

Durch arterielle Hypertonie und Verwirbelungen des Blutflusses kommt es zu einer chronischen Belastung des Endothels und adaptiv zur Verdickung der Intima. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (vgl. Kapitel 2.2.2.1) begünstigen die endotheliale Dysfunktion. Diese ist charakterisiert durch eine reduzierte Freisetzung von Stickstoffmonoxid, eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen und einer Aktivierung von proinflammatorischen Genen. Dadurch steigt die Gefäßpermeabilität, sodass über die Vermittlung der Adhäsionsmoleküle Entzündungszellen einwandern können. Auch für das LDL (Low-Density-Lipoprotein) liegt eine erhöhte Permeabilität vor, welches in der Folge im subendothelialen Raum akkumuliert [11]. Durch oxidativen Stress (z.B. durch Rauchen) entstehen freie Radikale, welche das abgelagerte LDL oxidieren. Dieses oxidierte LDL induziert an den Endothelzellen die Expression von weiteren Adhäsionsfaktoren für Monozyten und Lymphozyten, wodurch die Einwanderung von Entzündungszellen nochmals verstärkt wird [12]. Makrophagen phagozytieren das oxidierte LDL. Diese lipidgefüllten Makrophagen werden Schaumzellen genannt. Häufen sie sich an, bilden sich Lipidflecken („fatty streaks“). Diese akkumulieren und bilden zusammen mit abgestorbenen Zellen den nekrotischen Kern („necrotic core“) der Läsion [13]. Eingewanderte Lymphozyten setzen proliferativ wirkende Stoffe frei, welche die glatten Muskelzellen zur Proliferation und zur Migration in die Intima animieren, wo sie vermehrt Kollagen bilden. Schlussendlich kann ein stenosierender Plaque entstehen.

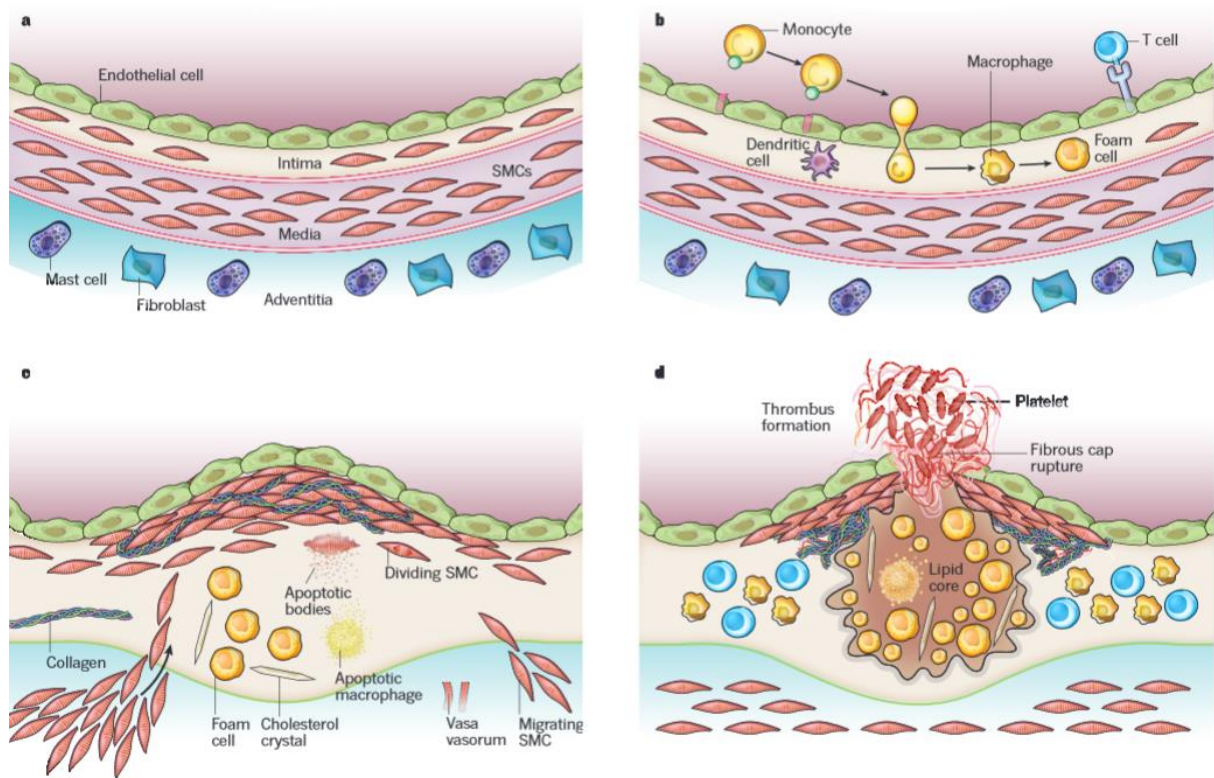


Abbildung 2 - Pathogenese der Atherosklerose [14]

Abbildung 2 zeigt schematisch die Pathogenese der Atherosklerose: a) Schnitt durch eine gesunde Gefäßwand; b) Einwanderung von Entzündungszellen und LDL durch erhöhte Permeabilität; c) Proliferation der glatten Muskelzellen und Einwanderung in die Intima mit erhöhter Kollagenbildung; d) Entstehung eines nekrotischen Kernes und mögliche Thrombusruptur

Das Wachstum einer atherosklerotischen Läsion kann entweder langsam progredient sein oder mit einer rapiden Größenzunahme einhergehen. Weitere derzeit noch nicht vollständig verstandene Prozesse tragen zum Wachstum der Läsion und zur Änderung der Plaquezusammensetzung bei. Entzündliche Prozesse spielen jedoch auch hier wieder eine tragende Rolle und verursachen unter anderem Intimafissuren. Diese zeigen freigelegtes thrombogenes Kollagen und es kommt zur Auflagerung von Plättchenthromben. Spontan kann es zur Plaqueruptur kommen und in Folge dessen zur Thrombusbildung mit akutem Gefäßverschluss. [14]

Die betroffenen Gefäße können gewisse Kompensationsmechanismen entwickeln um eine hämodynamisch relevante luminale Einengung zu vermeiden [15]. Ein bekannter Kompensationsmechanismus ist das positive arterielle Remodelling.

Dieser Mechanismus wird auch Glagov-Phänomen genannt. Es beschreibt den Prozess, der ein Gefäß trotz fortschreitender atherosklerotischen Läsionen vor einer hämodynamisch relevanten und auch im Stresselektrokardiogramm detektierbaren luminalen Einengung bewahrt, indem sich das Gefäß selbst erweitert, um der luminalen Einengung entgegenzuwirken [15].

Die Mechanismen der Entstehung sind bis jetzt nur teilweise erforscht. Momentan geht man davon aus, dass das Glagov-Phänomen eine Antwort auf hämodynamische Veränderungen wie Fluss- und Dehnungsschwankungen ist, die zu multiplen endothelialen Reaktionen führt [9]. Früher wurde das Phänomen nur als eine lokale Gegenregulation gesehen. Heute vermutet man, dass gerade Läsionen, die das Glagov-Phänomen zeigen, besonders rupturgefährdet sind. Es konnte gezeigt werden, dass rupturierte Plaques in 70% der Fälle einen Stenosegrad von <50% aufweisen [16]. Weil die betroffenen Gefäßabschnitte im Vergleich zu den gesunden Abschnitten jedoch nur minimal im Lumen verringert sind, ist die Diagnostik eben solcher rupturgefährdeter Plaques in der Koronarangiographie, welche als Goldstandard zur Detektion koronarer Stenosen gilt, erschwert [17]. Abbildung 3 verdeutlicht dieses Phänomen. Trotz ausgeprägter atherosklerotischer Veränderungen in der Untersuchung mit dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) erscheint das Gefäß in der Koronarangiographie unauffällig:

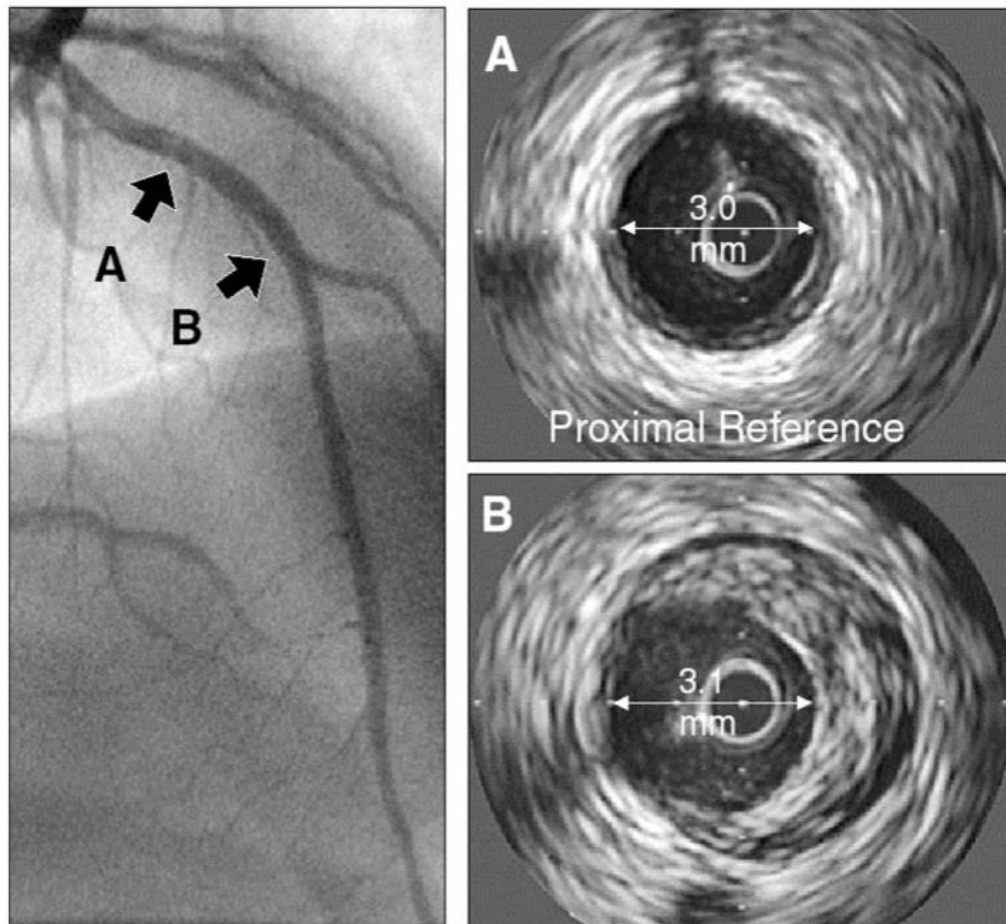


Abbildung 3 - Vergleichende Darstellung in der Angiographie und im IVUS [17]

Abbildung 3 verdeutlicht das Prinzip des positiven Remodellings (Glagov-Phänomen). Darstellung eines Herzkranzgefäßes in der Koronarangiographie ohne visuell sichtbare Stenose. A) Querschnitt des Gefäßes mittels IVUS auf Höhe von A als proximale Referenz mit einem Gefäßdurchmesser von 3,0 mm; B) Querschnitt des Gefäßes mittels IVUS auf Höhe von B ebenfalls mit einem Gefäßdurchmesser von 3,1 mm aber mit deutlichem Plaque.

Die CT hat sich in den letzten Jahren technisch enorm weiterentwickelt (vgl. Kapitel 2.3.3) und kann nun die Koronararterien und vorhandene Plaques differenzierter darstellen. Verglichen mit der Koronarangiographie gelingt die Detektion von Läsionen im Rahmen der CCTA schon bei einem geringeren Stenosegrad (vgl. Abbildung 4).

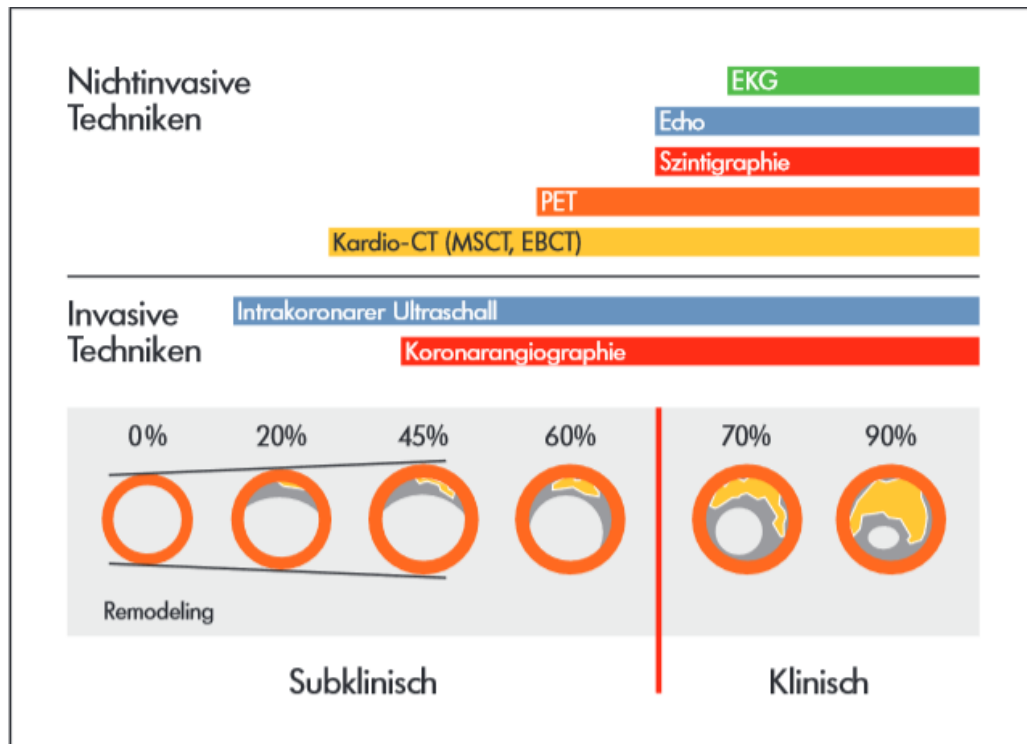


Abbildung 4 - Vergleich verschiedener diagnostischer Modalitäten der KHK [18]

Abbildung 4 vergleicht die gebräuchlichen diagnostischen Modalitäten der KHK. EKG, Herzultraschall und Szintigraphie detektieren eine klinisch symptomatische KHK ab einem Stenosegrad von ungefähr 70%, PET-CT und Koronarangiographie bereits im subklinischen Bereich, das Kardio-CT und der intravaskuläre Ultraschall ab einem Stenosegrad von ungefähr 20-30%.

2.3 Diagnostik der KHK

Neben Anamnese, körperlichem Untersuchungsbefund und laborchemischen Untersuchungen können im Bereich der apparativen Diagnostik der KHK mehrere Methoden zur Anwendung kommen. Am häufigsten kommen das Elektrokardiogramm (Ruhe-, Langzeit-, Belastungs-EKG), die Echokardiographie sowie die Stressechokardiographie und die invasive Koronarangiographie zum Einsatz. In speziellen Fragestellungen sind weitere Methoden wie die Computertomographie des Herzens, die Myokardszintigraphie und die Kernspintomographie (MRT) indiziert. Als Goldstandard zur Diagnostik gilt nach wie vor die invasive Koronarangiographie [19]. Jedoch hat sich in den letzten Jahren auch die nichtinvasive computertomographische Angiographie im Klinikalltag etabliert

und wird bei zahlreichen Patienten eingesetzt. Im Folgenden wird nur auf die Computertomographie näher eingegangen, da sie in dieser Arbeit als grundlegende diagnostische Methode verwendet wird.

2.3.1 Indikation zur Durchführung einer koronaren CT

Taylor et al. veröffentlichten 2010 neue Empfehlungen von amerikanischen kardiologischen und radiologischen Fachgesellschaften zur Durchführung einer koronaren Computertomographie. Entsprechend ihrer „appropriate use criteria for cardiac computed tomography“ bestehen folgende Empfehlungen für dessen Einsatz [20]:

- Patienten mit atypischer Symptomatik (Thoraxschmerz, Dyspnoe), niedriger bis mittlerer Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine KHK und unklarem Belastungstest bzw. nicht durchführbarem Belastungstest (Stress-Echokardiographie oder Belastungs-EKG)
- asymptomatische Patienten mit auffälligem Belastungstest
- asymptomatische Patienten mit intermediärem Risikoprofil
- Patienten mit akutem Brustschmerz und einer mittleren Wahrscheinlichkeit für eine KHK, sofern das EKG keine ischämietypischen Veränderungen zeigt und die herzmuskelspezifischen Laborparameter negativ sind (instabile AP)

In der ESC-Leitlinie zum Management der stabilen KHK wird die CCTA als Alternative zur Belastungsuntersuchung bei Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit zum Ausschluss epikardialer Stenosen mit einer Klasse-IIa-Indikation empfohlen [21]. Bei Patienten mit bekannter KHK wird die CT-Angiographie vor allem nach koronarer Bypass-Operation zur Evaluation der Durchgängigkeit des Bypasses eingesetzt. Weitere Indikationen für die CT-Angiographie sind die Beurteilung von Koronaranomalien und komplexen angeborenen Herzfehlern, die konstriktive Perikarditis, die Darstellung der Pulmonalvenen vor Radiofrequenzablation und die Darstellung der Koronarien vor Bypass-Operationen oder Herzklappenoperationen [20, 22].

2.3.2 Funktionsweise der CT allgemein

Bei konventionellen Röntgenaufnahmen werden zweidimensionale Summationsbilder erzeugt, bei denen sich verschiedene Dichtestrukturen überlagern. Die Computertomographie ist ein spezielles Röntgenverfahren, das es ermöglicht, Transversaltomogramme des Körpers zu erstellen. Das Prinzip beruht darauf, dass eine Röntgenröhre den Körper in verschiedenen Winkeln durchstrahlt. Sie erlaubt die Darstellung des Körpers als Dichtebild mit einer vergleichsweise hohen Kontrastauflösung. [23] Dies ist mit einem konventionellen Röntgen nicht zu erreichen und etabliert die CT somit als diagnostische Modalität in den Kliniken.

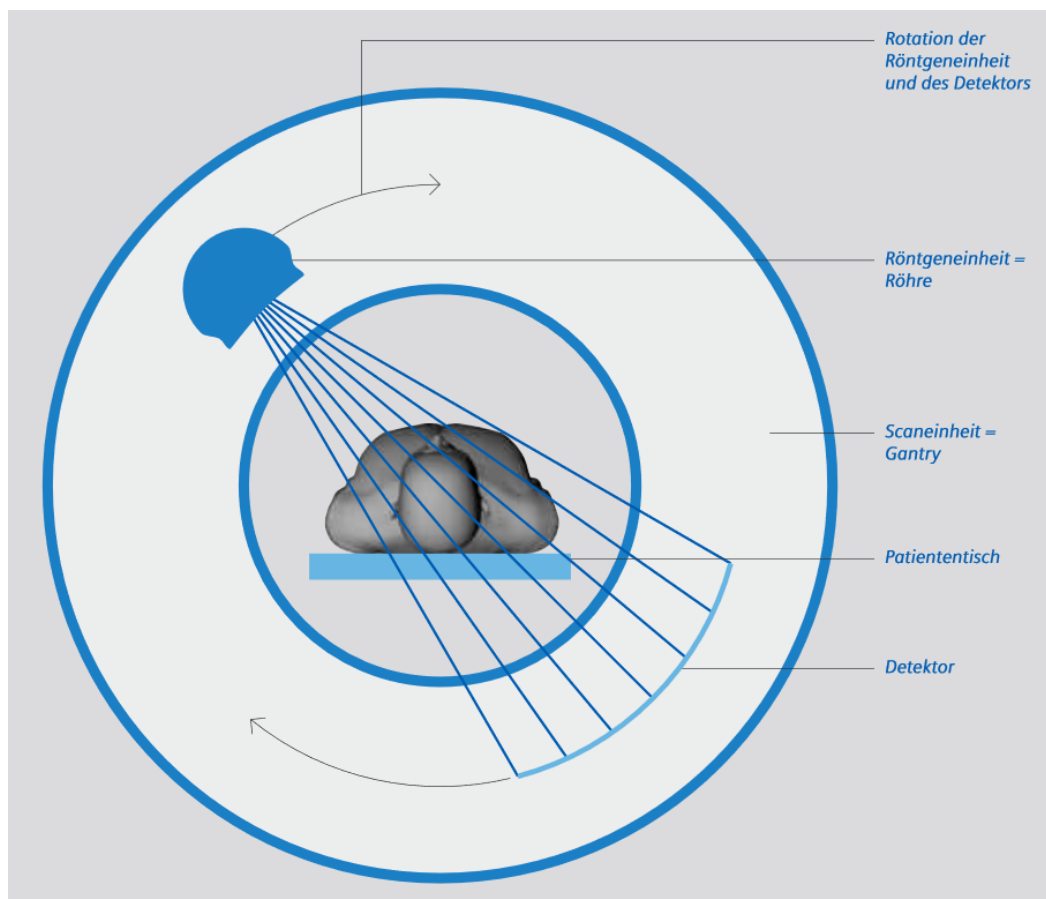


Abbildung 5 - Schematische Darstellung der CT [24]

Abbildung 5 zeigt schematisch den Aufbau eines Computertomographen im Querschnitt. Die Röntgenröhre und der Detektor (Röntgeneinheit) rotieren im festen Abstand zueinander um den Patienten.

Das CT-Gerät besteht aus einer Röntgenröhre und einem gegenüberliegenden Detektorensystem, die in der sogenannten Gantry untergebracht sind. Die Röhren-Detektoren-Einheit rotiert um den Patienten, der auf einem Tisch durch die Gantry geschoben wird (vgl. Abbildung 5). Ein Kollimatorensystem sorgt für die Begrenzung des Röntgenstrahls auf eine ausgewählte Schicht, wobei Schichtdicken zwischen weniger als einem Millimeter und mehreren Millimetern gewählt werden kann. Dadurch lässt sich die Dicke einer Einzelschicht festlegen. Das Detektorensystem erfasst die durch den untersuchten Körperabschnitt gedungenen, abgeschwächten Strahlen. Aufgrund der in einer Vielzahl von Winkeln gemessenen Schwächungswerte wird dann mittels mathematischer Bildrekonstruktion die lokale Röntgenabschwächung an jedem Punkt der Untersuchungsschicht ermittelt. Jedem Volumenelement (Voxel) wird ein Schwächungswert zugeordnet und im Schnittbild in unterschiedlichen Grauwerten ausgegeben. Vor allem Gewebe mit einer hohen Strahlendichte und somit auch hohem Absorptionskoeffizienten werden genau dargestellt und erscheinen in der CT-Darstellung hell. Dies trifft im menschlichen Körper vor allem auf Knochengewebe zu. Körperstrukturen mit geringem Absorptionskoeffizienten erscheinen dunkel (Luft, Wasser). Weichteilstrukturen hingegen können weniger gut aufgelöst werden. Allerdings besteht die Möglichkeit den Weichteilkontrast über die Applikation von kontrastverstärkenden Mitteln zu verbessern. [23] Dichtewerte werden in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben, wobei Luft ein Dichtewert von -1000 HU zugeteilt wird, Wasser 0 HU und Knochen 1000 HU [25].

2.3.3 Entwicklung der kardialen CT

Die Computertomographie ist ein radiologisches Verfahren, das sich seit seiner Erfindung im Jahr 1971 durch Godfrey Hounsfield kontinuierlich und schnell weiterentwickelt hat.

Speziell die kardiale CT-Bildgebung stellt hohe Anforderungen an die CT-Technik. Die artefaktfreie Darstellung der Koronarien ist durch die schnelle Eigenbewegung des Herzens erschwert und erfordert eine hohe zeitliche Auflösung. Auch an die räumliche Auflösung werden hohe Ansprüche gestellt, da es sich um sehr kleine

Gefäße - teilweise mit Durchmessern von $<0,5$ mm - handelt. Um Atmungsartefakte zu vermeiden muss das Herz in einer Atempause untersucht werden.

1990 gelang Willi Kalender mit der Erfindung des sogenannten Spiralscanners eine wichtige Neuerung auf diesem Gebiet [26]. Seit dessen Einführung hat sich die Leistungsfähigkeit der Scanner in etwa alle zwei Jahre verdoppelt [27].

2.3.3.1 Spiral-CT

Zu Beginn des CTs waren kardiale Aufnahmen noch nicht möglich. Erst mit der Entwicklung des Spiralscanners gelangen erste Herzaufnahmen [26]. Bei dieser Methode wird während einer kontinuierlichen Rotation der Strahlenquelle-Detektoreinheit um den Patienten auch die Liege mit einer konstanten Geschwindigkeit durch die Scanebene bewegt. Daraus ergibt sich eine helixförmige Bahn der Röntgenröhre. Die Vorteile liegen in einer kontinuierlichen Volumenerfassung und einer Verkürzung der Gesamtscanzeit. So lassen sich Bewegungsartefakte und Abtastlücken reduzieren. Durch neue Softwarealgorithmen können vorhandene Bewegungsartefakte herausgerechnet werden. [23]

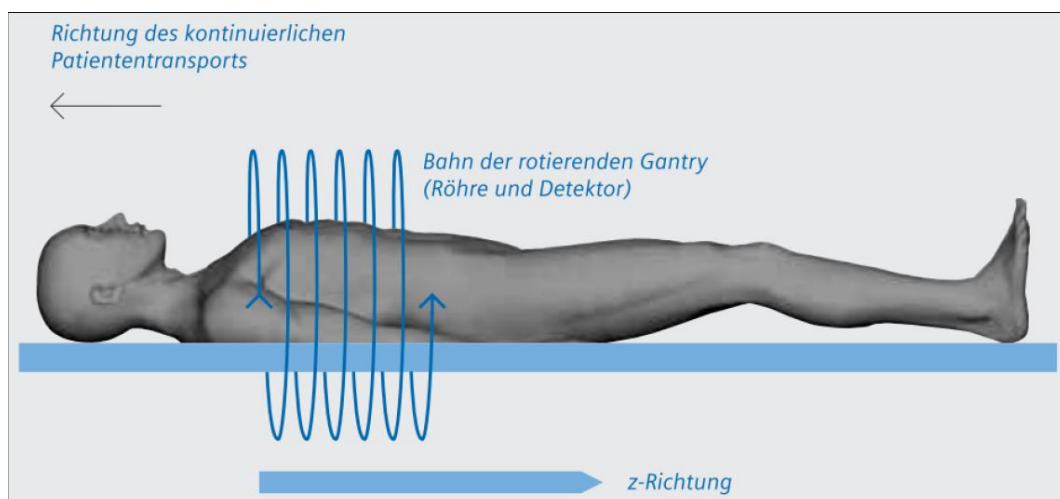


Abbildung 6 - Funktionsweise einer Spiral-CT [24]

Abbildung 6 zeigt schematisch die Funktionsweise einer Spiral-CT. Die Röntgeneinheit (Röntgenröhre und Detektor) rotiert um den Patienten, der Patient wird gleichzeitig in horizontaler Richtung kontinuierlich bewegt. Es entsteht eine helixförmige Bahn (Spirale) der Röntgenröhre.

2.3.3.2 Multidetektoren Systeme

Eine weitere wichtige Entwicklung der CT war die Einführung mehrerer Detektorbänke. Schon 1991 gab es den ersten Mehrzeilen-Computertomographen, der zwei parallele Detektorbänke hatte und dadurch pro Rotation die doppelte Menge an Daten akquirieren konnte. Durch das Vorhandensein mehrerer hintereinandergeschalteten Detektorzeilen ist es möglich, mehrere Schichten gleichzeitig aufzunehmen und eine bessere räumliche und zeitliche Auflösung zu erhalten. [23]

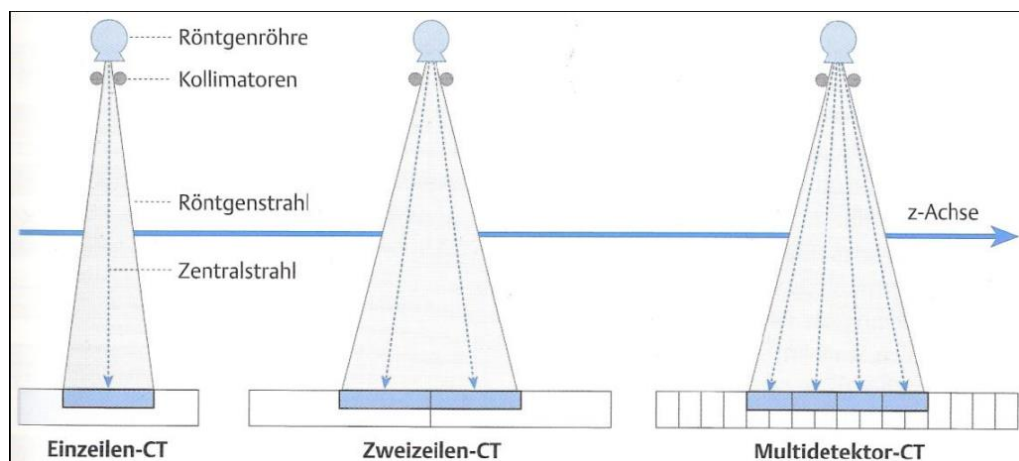


Abbildung 7 - Schematische Darstellung von Multidetektorsystemen [23]

Abbildung 7 zeigt schematisch den Aufbau von Multidetektorsystemen. Durch mehrere hintereinandergeschaltete Detektorzeilen können mehrere Schichten gleichzeitig aufgenommen werden.

Mit dem Vier-Zeilen-Detektoren-System konnte 1998 erstmals der gesamte Koronarbaum in einer Schichtdicke von 1 mm und mit einer Rotationszeit von 500ms in einem Atemverhalt von 40sec Dauer dargestellt werden [28]. Mit diesem Verfahren konnte man 78% der dargestellten Gefäßsegmente auswerten [29].

Bereits 2002 folgte das 16-Zeilen-CT mit dem es schon in 20 bis 30sec möglich war das Herz aufzuzeichnen. Ein Atemverhalt dieser Länge war auch den meisten Patienten zuzumuten und so entstanden durch eine deutlich schnellere Rotationszeit

des Scanners von 400ms, CT-Datensätze mit einer Schichtdicke von 0,5 bis 0,75mm. Durch die verbesserte Technik konnten 96% der Gefäßsegmente ausgewertet werden [29]. Somit entwickelte sich die CCTA zu einer nützlichen Modalität zum Ausschluss oder Nachweis einer KHK in der klinischen Routine.

64-Zeilen-Systeme mit einer Rotationszeit von 330ms sind seit 2004 im Einsatz, wobei die räumliche Auflösung mit 0,5 mm ähnlich geblieben ist wie beim 16-Zeilen System. Ein kompletter Herzscann ist mit diesen Geräten in 6 bis 10 sec möglich. Mittlerweile gibt es auch Geräte, die mit 256 oder 320 Detektoren pro Schicht arbeiten, sodass das komplette Herz ohne Tischvorschub gescannt werden kann [30, 31].

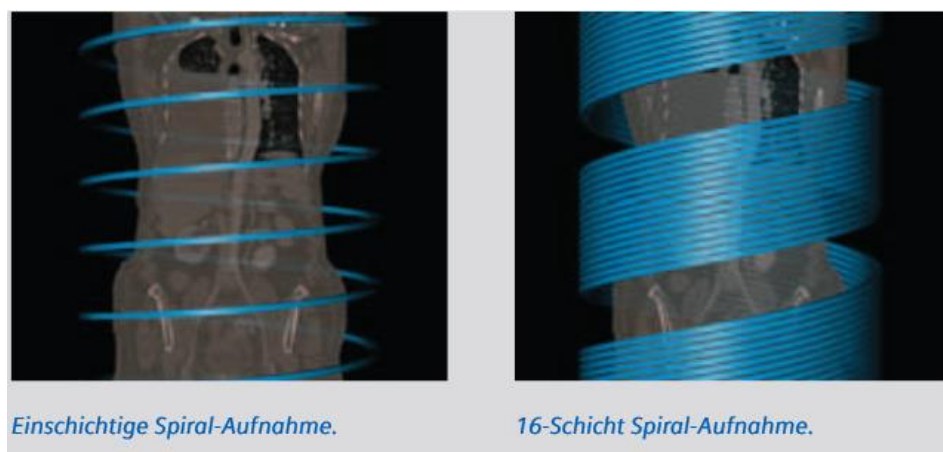


Abbildung 8 - Vergleichende Darstellung von einfacher Spiral-CT Aufnahme und 16-Zeilen Spiral-CT [24]

Abbildung 8 zeigt schematisch vergleichend die Bahn der Röntgenröhre im einfachen Spiral-CT (rechts) und im 16-Zeilen-Spiral-CT (links).

2.3.3.3 Dual-Source-CT

Seit 2006 sind Dual-Source-Geräte (DSCT) auf dem Markt, bei denen zwei Röntgenröhren mit jeweils eigenem 64-Zeilen-Detektorsystem im 90°-Winkel zueinander installiert sind. Dadurch wird für die Aufnahme einer Schicht nur noch eine Umdrehung von 90° benötigt und nicht wie bei den Single-Source-Modellen 180°, wodurch eine zeitliche Auflösung von 83ms erreicht wird [32]. Die weitere

Verbesserung der koronaren CT durch DSCT konnte in klinischen Studien gezeigt werden [33]. Die neueste Generation der DSCT (Somatom Force, Siemens Health Care) wurde 2013 vorgestellt. Es besitzt zwei 192-Zeilen Detektorsysteme mit welchem bereits eine zeitliche Auflösung von 66ms erreicht wird, sodass Bewegungsartefakte kaum mehr eine Rolle spielen und auch bei Patienten, die die Luft nicht anhalten können, gute Bildqualitäten erzielt werden [34].

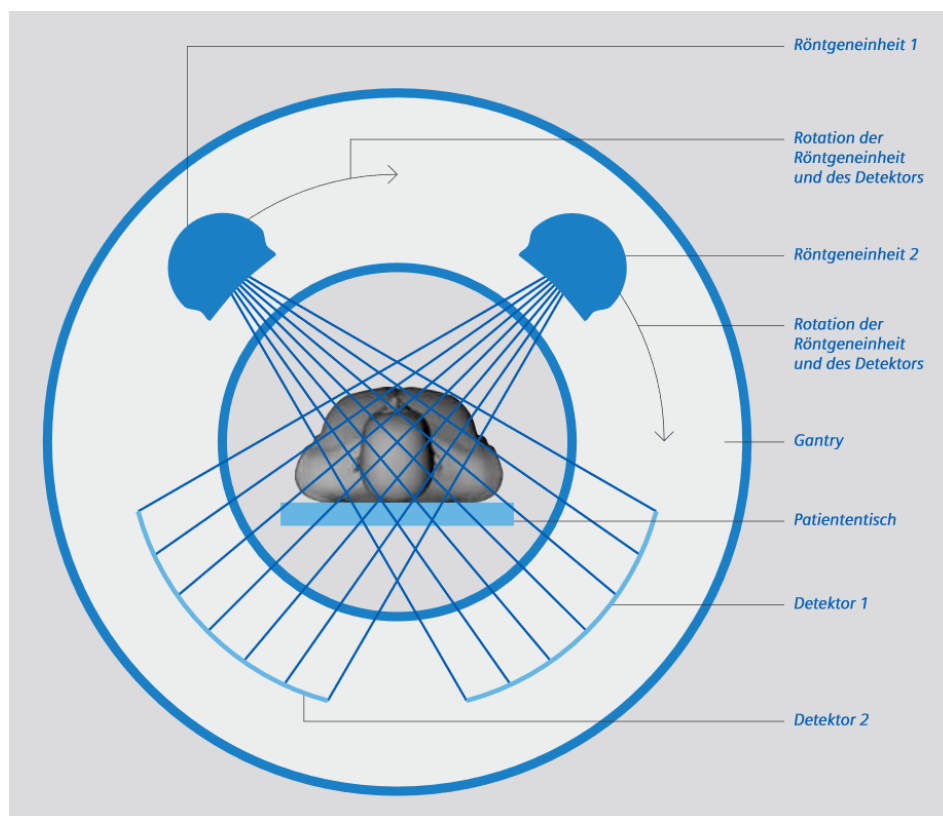


Abbildung 9 - Schematische Darstellung der Dual Source CT [24]

Abbildung 9 zeigt schematisch die zwei Röntgeneinheiten, die parallel und in festem Abstand zueinander um den Patienten rotieren.

2.3.3.4 Strahlenbelastung und Kontrastmittelbedarf

Viele Patienten, bei denen eine Kontrastmitteldarstellung der Herzkranzgefäße indiziert ist, leiden an einer Niereninsuffizienz, wodurch oft eine Kontrastmitteluntersuchung nicht möglich ist. Mit der neuesten Generation der DSCT

kann durch optimierte Untersuchungsprotokolle der Kontrastmittelbedarf wesentlich verringert werden [35], sodass für eine CCTA nur noch circa 60 ml notwendig sind [36]. Im Vergleich hierzu benötigt man für eine Herzkatheteruntersuchung im Schnitt 100-110 ml Kontrastmittel [37].

Auch in Bezug auf die Strahlenbelastung ergeben sich durch die neuen CT-Systeme deutliche Vorteile gegenüber dem Herzkatheter. Die mittlere Strahlendosis zur invasiven Darstellung der Herzkranzgefäße ohne Intervention liegt bei femoralem Zugangsweg bei $7,9 \text{ mSv} \pm 8,2 \text{ mSv}$ [38]. DSCT-Systeme benötigen für eine CCTA 2 bis 4 mSv [39]. Über das neueste System konnte nochmals eine signifikante Reduktion der Strahlendosis auf 0,3 bis 1,5 mSv bei subjektiv gleichbleibender Bildqualität erreicht werden [35, 36]. Dies liegt im vergleichbaren Bereich mit der natürlichen Strahlenbelastung pro Jahr, welche je nach Exposition bei ungefähr 2 mSV liegt [39].

2.4 Risikostratifizierung der KHK

Die Risikostratifizierung der KHK erfolgt einerseits über klinische Risiko-Scores, die die Symptomatik, Risikofaktoren und diverse Laborparameter der Patienten einschließen und andererseits über die Bildgebung der koronaren Gefäße.

2.4.1 Prognoseaussagen über Risiko-Scores

Die primäre Stratifizierung der Risiken und die Einteilung des Patienten in eine der Gruppen (niedriges, mittleres und hohes KHK-Risiko) erfolgt über verschiedene etablierte Risiko-Scores [40, 41]. Der Morise-Score beispielsweise ist ein validiertes Instrument und zeigt gute Korrelationen mit dem Endpunkt, der sich aus „Tod jeder Ursache“ und Myokardinfarkt zusammensetzt und auch in dieser Arbeit verwendet wird [41].

Der Morise-Score errechnet sich als Summe von gewichteten Parametern, einer Kombination aus Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Östrogenstatus, diabetischer Status, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Übergewicht und Familienanamnese) sowie der kardialen Symptomatik [42]. Dieser teilt die Patienten in drei Risikogruppen zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit der kardialen Mortalität ein (vgl. Abbildung 10).

| Scoring Method | | | |
|---|----------------------------|--|--------------------------|
| Age and Gender | | | |
| | 9 points | 6 points | 3 points |
| Men | >55 years | 40–55 years | <40 years |
| Women | >65 years | 50–65 years | <50 years |
| Symptoms | Typical angina 5 points | Atypical angina 3 points | Nonanginal 1 point |
| Estrogen Status | Positive –3 points | Negative +3 points | Male/unknown 0 points |
| Diabetes | 2 points | Hypertension Smoking Hyperlipidemia Family history Obesity | 1 point each |
| Low Probability: 0–8 points Intermediate Probability: 9–15 points High Probability: 16–24 points | | | |

Abbildung 10 - Berechnung des Morise-Scores [42]

Abbildung 10 zeigt die Berechnung des Morise-Scores. Risikofaktoren gehen mit unterschiedlicher Gewichtung in die Berechnung ein. Der Score-Wert ist die Summe aus allen vorhandenen Risikofaktoren. Die Einteilung erfolgt anhand des errechneten Punktwertes in drei Risikogruppen.

2.4.2 Prognostische Relevanz der CT

Die Computertomographie gehört mittlerweile zur Standardausrüstung an den meisten Kliniken in Deutschland und ist inzwischen auch ein anerkanntes Instrument in der kardialen Diagnostik. In den letzten Jahren hat insbesondere die Bedeutung der CCTA als nichtinvasive Methode für die Bewertung der KHK stark zugenommen und wurde zunehmend in den klinischen Alltag integriert.

Die CCTA hat bei bestimmten Fragestellungen schon jetzt eine hohe prognostische Aussagekraft und ist als echte Alternative zur invasiven Koronarangiographie zu

sehen. Studien beschreiben, dass vor allem symptomatische Patienten mit niedriger und intermediärer Vortestrisikowahrscheinlichkeit davon profitieren [43]. Ebenso zeigt sich besonders für Patienten mit niedriger bis intermediärer Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine KHK ein hoher negativer prädiktiver Wert ($> 95\%$). Der Ausschluss einer KHK ist somit nahezu sicher möglich [44, 45]. Abdulla et al. konnten in einer Metaanalyse mit einer Patientenzahl von >5000 den prognostischen Wert der CCTA klar dokumentieren, sowie auch ihre Fähigkeit, Niedrigrisikopatienten von Hochrisikopatienten - unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren - zu differenzieren [46].

Einige Methoden zur Auswertung der kardialen Computertomographie sind dabei schon länger etabliert, daneben entwickeln sich momentan viele neue Möglichkeiten der Risikostratifizierung.

2.4.2.1 Risikostratifizierung mit dem Kalziumscore

Da die Atherosklerose fast immer mit einer Arterienverkalkung einhergeht, kann die Bestimmung des Kalkgehalts als Instrument zur Prognoseabschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse herangezogen werden. Schon 1990 beschrieb Agatston den Kalziumscore [47]. Der Kalkgehalt in atherosklerotischen Läsionen wird mit dem Nativ-CT und nur minimaler Strahlenbelastung ermittelt und ist ein diagnostisches Mittel, um die Anwesenheit und Ausdehnung von kalzifizierten Plaques darzustellen. Obwohl die frühen atherosklerotischen Läsionen oft mit nichtverkalkten oder gemischten lipidreichen Plaques assoziiert sind und die Kalzifikation der Läsionen ein bereits weiter fortgeschrittenes Stadium und eher die Stabilisierung der Plaques darstellt [48], ist die Visualisierung und Quantifizierung des Kalkgehalts über die Ermittlung des Kalziumscores aussagekräftig. So haben Patienten mit einem Scorewert von 0 eine exzellente Prognose und ein 12-Jahres-Überleben von $99,4\%$ [49, 50]. Es gibt viele Studien, die den Nutzen des Kalziumscores für die Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen und dem Endpunkt „Tod jeder Ursache“ untersucht und aufgezeigt haben [51-54].

2.4.2.2 Risikostratifizierung bezogen auf Stenosegrad und Ausdehnung

Leber, A. et al konnten in ihren Studien nachweisen, dass die Detektion von signifikanten Koronarstenosen über die CCTA mit einer sehr guten Sensitivität von 0,9 möglich ist [33]. Der Stenosegrad in atherosklerotisch veränderten Gefäßen kann in vier Kategorien eingeteilt werden [55]:

- keine Stenose: Lumeneinengung 0%
- milde Stenose: Lumeneinengung 1% bis 49%
- moderate Stenose: Lumeneinengung 50% bis 69%
- schwere Stenose: Lumeneinengung >70%

Die CCTA bietet sich vor allem zum Ausschluss einer stenosierenden KHK als Instrument an. Bestimmte Patientengruppen profitieren hiervon mehr als andere. Dabei zeigt sich, dass Patienten mit einer hohen Vortest-Risikowahrscheinlichkeit oder hohem Kalziumscore den negativen prädiktiven Wert der CCTA in der Detektion von stenosierenden Läsionen verringern. Betrachtet man jedoch Patienten mit einer geringen bis intermediären Vortest-Risikowahrscheinlichkeit für die KHK oder wenig verkalkten Koronarien, ergibt sich ein hoher negativer prädiktiver Wert. Darüber lässt sich durch die CCTA bei sorgfältig ausgewähltem Patientenkollektiv eine stenosierende KHK sicher ausschließen. [56]

Auch die ESC-Leitlinien empfehlen als Klasse-IIa-Indikation zum definitiven Ausschluss epikardialer Stenosen bei Patienten mit intermediärer Vortest-Risikowahrscheinlichkeit die CCTA als diagnostisches Mittel [21]. Die Abwesenheit einer KHK geht mit einer exzellenten Prognose einher [55].

In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass auch nicht stenosierende Läsionen mit <50% Einengung eine höhere Mortalität bedingen. Bittencourt et al. zeigen den prognostischen Nutzen der CCTA in Bezug auf Stenosegrad und Ausdehnung, d.h. der Anzahl der betroffenen Segmente. Bei einer mittleren Follow-up-Dauer von 3,6 Jahren ergab sich für eine größere Ausdehnung von nicht-stenosierenden Läsionen ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als bei gering ausgedehnten stenosierenden Läsionen [57].

Hadamitzky et al. konnten 2013 in einer Auswertung von Patienten des CONFIRM-Registers (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry) - ein internationales Multicenter-Register zur Evaluation des prognostischen Nutzen der CCTA bei Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK - zeigen, dass mit der CCTA gute Risikoaussagen gemacht werden können. Vor allem die Anzahl der betroffenen Segmente zeigte signifikante Korrelationen mit dem dort definierten Endpunkt „Tod jeder Ursache“ der Patienten. Auch die Betrachtung des Stenosegrades lieferte bei Stenosen >50% einen signifikanten Zusammenhang zu den primären Endpunkten. Die prognostische Aussage konnte durch ausschließliche Betrachtung der Anzahl der betroffenen proximalen Segmente auf ein hochsignifikantes Niveau gesteigert werden [58]. In einer weiteren Studie von Hadamitzky et al. mit einem anderen Patientenkollektiv und längerer Follow-up-Dauer bestätigten sich diese Aussagen. Der dort benutzte „Total Plaque Score“ (Anzahl der Segmente mit mindestens einer Stenose >25% oder einem kalzifiziertem oder nichtkalzifiziertem oder gemischtem Plaque) zeigte signifikante Korrelationen mit dem dort definierten zusammengesetzten Endpunkt aus „Tod jeder Ursache“ und „Myokardinfarkt“ [59]. In dieser Betrachtung wurde nur die Anzahl der jeweils betroffenen Segmente berücksichtigt. Ein neuer Ansatz in dieser Arbeit ist die Betrachtung des absoluten Volumens der vorhandenen Läsionen und die Untersuchung von dessen Einfluss auf die Risikostratifizierung.

2.5 Zielsetzung

Die KHK ist nach wie vor für die meisten Todesfälle in der westlichen Gesellschaft verantwortlich [3, 60]. Obwohl die klinischen Parameter eine hohe prognostische Aussagekraft besitzen und die Ermittlung der Risikofaktoren vollkommen in den Klinikalltag integriert ist, kann das individuelle Risiko eines Patienten für das Erleiden eines Myokardinfarkts oder eines plötzlichen kardialen Ereignisses immer noch lediglich unzureichend abgeschätzt werden. Vor allem bei Patienten, die durch Risiko-Scores in die Gruppen mit intermediärem bis niedrigem Risiko eingestuft werden, ist die invasive Diagnostik mittels Herzkatheter mit der Indikation zum Ausschluss einer stenosierenden KHK nur schwer zu rechtfertigen. In diesen

Patientengruppen wird von den Fachgesellschaften bereits die Durchführung nichtinvasiver Methoden wie die CCTA empfohlen [21]. Es muss das Ziel der medizinischen Forschung sein, eine Methode zu etablieren, welche das individuelle Risiko eines Patienten auch ohne invasiven Eingriff möglichst präzise vorherzusagen vermag. So könnten Hochrisikopatienten frühzeitig identifiziert und eine entsprechend intensivierte Therapie zeitnah eingeleitet werden.

Die CT-Angiographie bietet sich dabei als nichtinvasive Alternative an. In den letzten Jahren wurde deren Auflösung immer weiter verbessert und zusätzlich die Strahlenbelastung reduziert (vgl. Kapitel 2.3.3). Es zeigten sich bereits exzellente negative prädiktive Werte beim Ausschluss einer KHK bei vertretbaren Strahlendosen [44, 61, 62].

Neue kürzlich entwickelte Softwareansätze detektieren automatisch lokalisierte, aber auch diffus verteilte, atherosklerotische Veränderungen in den Koronarien [63-66]. Über die automatisierte Auswertung erhält man eine standardisierte Form der Daten, die sich gut für prognostische Aussagen nutzen lässt. Die automatisierte Auswertung des quantitativen Gesamtplaquevolumens bringt einen Fortschritt in der Risikostratifizierung, dessen zusätzlicher prognostischer Wert bereits in Studien mit kurzen Follow-up-Perioden belegt wurde [64].

Dieses Konzept, welches im Vergleich zum visuellen Ansatz eine genauere Quantifizierung der koronaren Plaquelast erlaubt, hat das Potenzial die Risikostratifizierung von Koronarpatienten zu verbessern. Ziel dieses Projektes ist es, den prognostischen Wert des CCTA-Parameters „Gesamtplaquevolumen“ (TPV), bezogen auf einen harten klinischen Endpunkt und auf einen kardialen Endpunkt in einem großen Patientenkollektiv mit Langzeit-Follow-up, zu untersuchen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Erfasst wurden 1714 Patienten, die im Zeitraum vom 1. Dezember 2003 bis 30. November 2006 eine CCTA im Deutschen Herzzentrum München erhielten. Vor der Untersuchung wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme von allen Patienten eingeholt. Für die Studie geeignet waren alle Patienten, bei denen bisher keine KHK bekannt war, aber vermutet wurde. Ausschlusskriterien waren akut lebensbedrohliche Zustände sowie Patienten ohne stabilen Sinusrhythmus während der Untersuchung.

Vor der Untersuchung wurde bei jedem Patienten eine strukturierte Befragung durchgeführt. Diese eruierte Informationen über Größe, Gewicht und Alter der Patienten, sowie Symptome, die kardiale Vorgeschichte und die aktuelle Medikation. Die folgenden kardialen Risikofaktoren wurden erfasst:

- Arterieller Hypertonus (systolischer Blutdruck $>140\text{mmHg}$ oder Einnahme einer antihypertensiven Medikation)
- Diabetes mellitus (anhaltende Blutglukosewerte über 7mmol/l oder Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin)
- Nikotinabusus (gegenwärtig aktive Raucher und Patienten, die in den vergangenen Jahren geraucht haben)
- positive Familienanamnese (Vorhandensein einer KHK bei Verwandten ersten Grades unter 55 Jahre bei Männern bzw. unter 65 Jahren bei Frauen)

Weiterhin wurden Laboruntersuchungen zur Bestimmung des Gesamtcholesterinspiegels inklusive der Spezifizierung in LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin, sowie die Bestimmung der Triglyceride durchgeführt.

Aus den gesammelten Daten wurde der Morise-Score berechnet.

Dasselbe Patientenkollektiv wurde auch schon in vorangehenden Studien untersucht [59]. In diesen wurde die Korrelation der koronaren Plaquelast und des Ausmaßes der Lumenobstruktion mit dem klinischen Outcome untersucht. Als Erweiterung hierzu erfolgt in dieser Arbeit eine neuartige plaquevolumetrische Auswertung der CT-Datensätze.

3.2 Datenerfassung

3.2.1 Computertomographische Angiographie

Während der Studienlaufzeit wurden verschiedene CT-Systemkonfigurationen verwendet. Von Dezember 2003 bis September 2004 war ein 16-Slice-CT-System in Verwendung. Von Oktober 2004 bis September 2006 wurde ein 64-Slice-Single-Source-CT-System benutzt und von Oktober 2006 bis November 2006 ein 64-Slice-Double-Source-CT-System (alle Systeme von Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland)

Die Bilderfassung erfolgte über etablierte Standards. Bei systolischen Blutdruckwerten >100 mmHg wurde oral Nitroglycerin verabreicht, um eine koronare Vasodilatation zu erreichen. Metoprolol intravenös (bis zu viermal 5mg) kam zum Einsatz um Herzfrequenzraten <60 Schläge/min zu erzielen. Um die individuelle Zirkulationszeit des Kontrastmittels zu ermitteln, wurde initial ein Single-Slice-Scan mit 10 bis 20ml Kontrastmittel (Iomeprol, Imeron 350, Bracco Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland, Iodgehalt 350 mg/ml), gefolgt von einem Kochsalzbolus von 50ml durchgeführt. Für die kontrastverstärkte Aufnahme wurden 80 bis 140ml Kontrastmittel mit einer Geschwindigkeit von 4 bis 6ml/sec infundiert, gefolgt von einem 50ml Kochsalzbolus. Möglichkeiten zur Einsparung der Strahlendosis wurden je nach Verfügbarkeit bei den unterschiedlichen CT-Geräten angewandt. Detaillierte Beschreibungen der CT-Protokolle zur Bilderfassung sind bereits in vorangegangenen Studien von Hausleiter et al. sowie Deseive et al. genauer beschrieben worden [67, 68].

Für die Berechnung des Kalzium-Scores wurden CT-Daten ohne Kontrastmittelverstärkung in sequentieller Scantechnik verwendet. Die Bilder wurden mit einer kommerziell verfügbaren Software (Siemens Calcium Score, Siemens, Erlangen, Deutschland), analysiert, welche den Agatston-Score mit einem Schwellenwert von 130 HU berechnet.

3.2.2 Follow-up

Der primäre Endpunkt definierte sich als „Tod jeglicher Ursache, nicht kardial“, „kardialer Tod“ oder „nicht tödlicher Myokardinfarkt“. Die Definition eines Myokardinfarktes erfolgte analog zu den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie „Third universal definition of myocardial infarction“ als myokardialer Zelltod, hervorgerufen durch eine anhaltende Myokardischämie [69]. Die Diagnosekriterien sind festgelegt als:

- Anstieg der Konzentration eines kardialen Biomarkers (Troponin I, Troponin T, CK-MB)
- EKG-Veränderungen (ST-Streckenhebungen, neu aufgetretener Linksschenkelblock)
- Neu aufgetretene regionale Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung

Zusätzlich wurde ein sekundärer kardialer Endpunkt definiert, der sich aus „kardialer Tod“ und „akutes Koronarsyndrom“ zusammensetzt. Das akute Koronarsyndrom (ACS) ist definiert als Myokardinfarkt (s.o.) oder instabile Angina pectoris (AP) mit konsekutiver Myokardrevaskularisation mindestens 90 Tage nach der durchgeführten CCTA.

Follow-up Informationen wurden bei etwa 10% der 1620 an der Studie teilnehmenden Patienten über einen nachfolgenden Klinikaufenthalt erhoben, weitere 40% der Patienten bearbeiteten den per E-Mail zugeschickten Fragebogen. Die restlichen 50% der Patienten wurden telefonisch kontaktiert. Die Verifizierung der Endpunkte erfolgte entweder über den direkten Kontakt mit den behandelnden

Ärzten oder über Krankenhausberichte und wurde von zwei Kardiologen im Konsensus bestätigt.

3.3 Softwarebasierte Plaquevolumetrie

Für die Auswertung der CT-Bilder wurde die Software QAngioCT Research Edition (Version 2.1.16.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) benutzt. Die technischen Prinzipien der Software können detailliert Studien aus dem Jahr 2012 von Yang et al. sowie Boogers et al. entnommen werden [63, 65, 66].

3.3.1 Plaquevolumenmessung

Alle CCTAs wurden mithilfe der Software von zwei Untersuchern analysiert. Bei Uneinigkeit oder fraglichen Ergebnissen nach Analyse der Erstauswertung wurde ein dritter Untersucher mit mehr als 10 Jahren Erfahrung auf dem Gebiet der CCTA hinzugezogen. Vorangehende Studien zeigten gute Inter- und Intra-Observer-Übereinstimmungen [66, 70].

Die Analyse erfolgte in mehreren standardisierten Schritten.

3.3.1.1 Identifizierung des Koronararterienbaumes und Gefäßauswahl

Die Identifizierung des Koronararterienbaumes funktionierte bei guter Bildqualität automatisch. Das zu untersuchende Gefäß konnte im Anschluss ausgewählt werden (vgl. Abbildung 11).

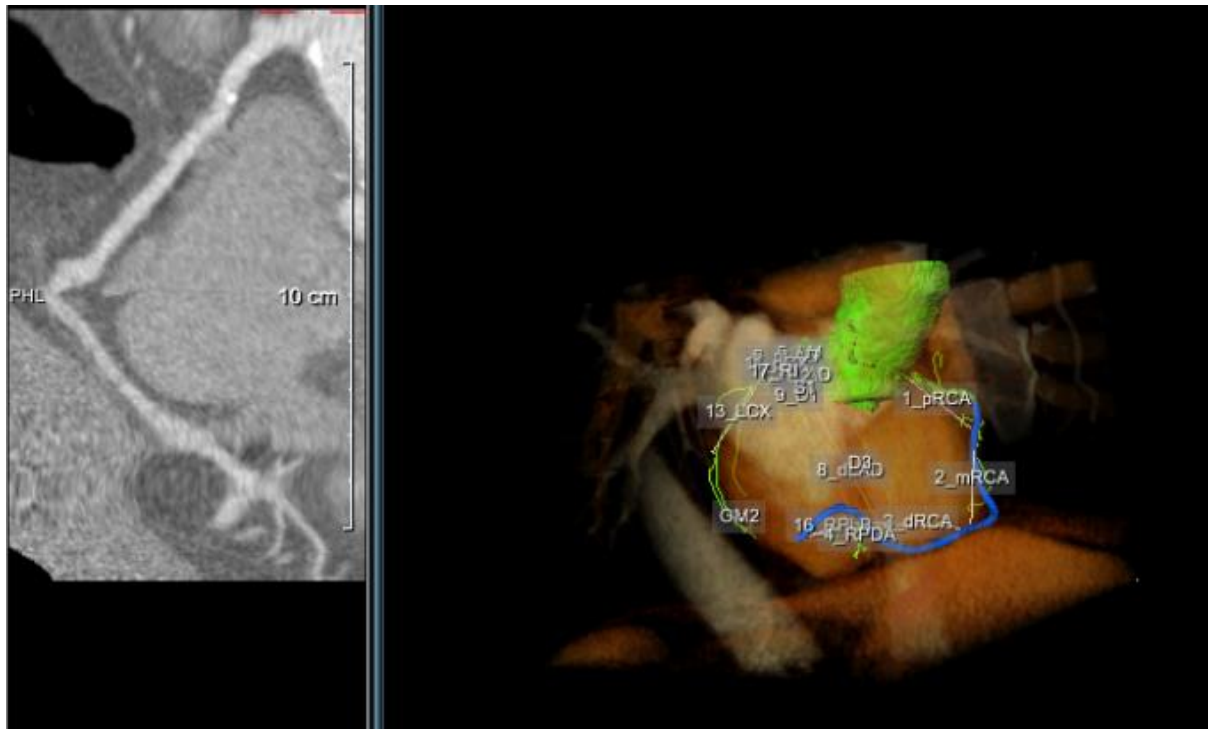


Abbildung 11 - Extraktion des Koronarbaums und automatische Gefäßauswahl

Abbildung 11 zeigt die automatische Extraktion des Koronarbaums. Das zu bearbeitende Gefäß wird blau markiert angezeigt (hier RCA). Der Gefäßverlauf ist in der linken Bildhälfte dargestellt.

Konnte die Software den Koronarbaum aufgrund von Plaqueüberlagerungen oder atypischen Gefäßverläufen nicht richtig auslesen, wurden die einzelnen Gefäße manuell ausgewählt.

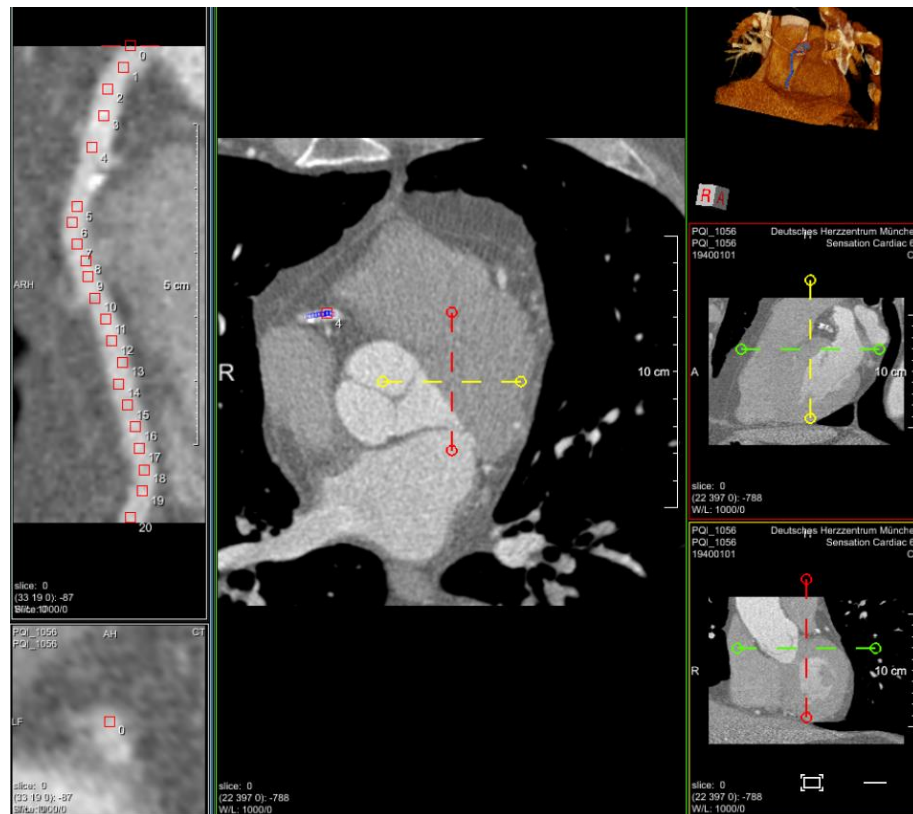


Abbildung 12 - Manuelle Gefäßauswahl

Abbildung 12 zeigt die manuelle Auswahl von Gefäßen. Hierfür kann die Ansicht zwischen Querschnitt (zentral), Sagittalschnitt (rechts Mitte) und Längsschnitt (rechts unten) gewechselt werden. Links im Bild ist das ausgewählte Gefäß im Längsschnitt (oben) und im Querschnitt (unten) dargestellt.

Ausgewertet wurden pro Patient vier Gefäßabschnitte: Linker Hauptstamm (LM), Ramus interventrikularis anterior (LAD), Ramus circumflexus (LCX) und rechte Koronararterie (RCA).

Die Auswertung des Gefäßes wurde vorzeitig beendet, wenn ein Gefäßdurchmesser von $<1,5\text{mm}$ erreicht war, da dann die räumliche Auflösung der CCTA an ihre Grenzen stößt und somit auch die Genauigkeit der Software abnimmt. Zudem ist bekannt, dass proximale Stenosen die höchste prognostische Relevanz haben [58, 71].

3.3.1.2 Gefäßdarstellung im Längsschnitt

Die Software erzeugte eine Darstellung des Gefäßes im Längsschnitt mit vier Schnittführungen, jeweils im Winkel von 45° zueinander. Danach detektierte das Programm zunächst automatisch das Lumen und anschließend die äußere Gefäßwand. Hierbei wurden jeweils einheitliche Einstellungen für den Detektionsmodus verwendet: für das Lumen die Einstellung „sensitive“ und für die Gefäßwand „narrow“. Die automatische Markierung wurde, falls nötig, manuell nachbearbeitet.

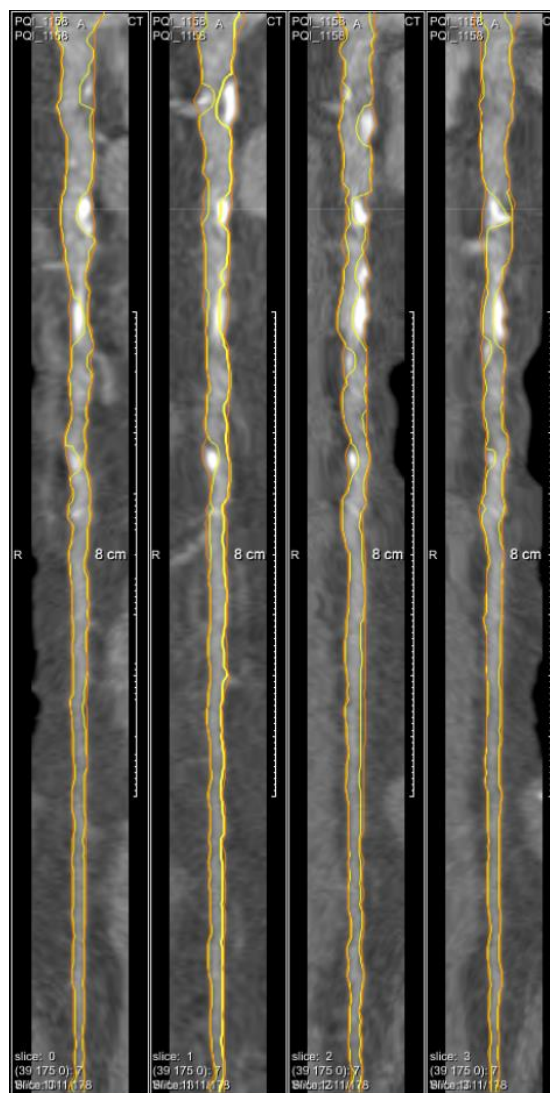


Abbildung 13 - Längsansicht der Bildbearbeitung

Abbildung 13 zeigt die Längsansicht der Bildbearbeitung. Das Gefäß wird in vier Schnittführungen im 45°-Winkel zueinander dargestellt. Das Lumen ist gelb markiert, die äußere Gefäßwand orange.

3.3.1.3 Gefäßdarstellung im Querschnitt

Für die feine Nachkorrektur erzeugte die Software Querschnitte mit einer standardisierten Schichtdicke von 0,5mm. Hierzu wurden, wie im Längsschnitt, die einheitlichen Einstellungen „sensitive“ für das Lumen und „narrow“ für die äußere Gefäßwand verwendet.

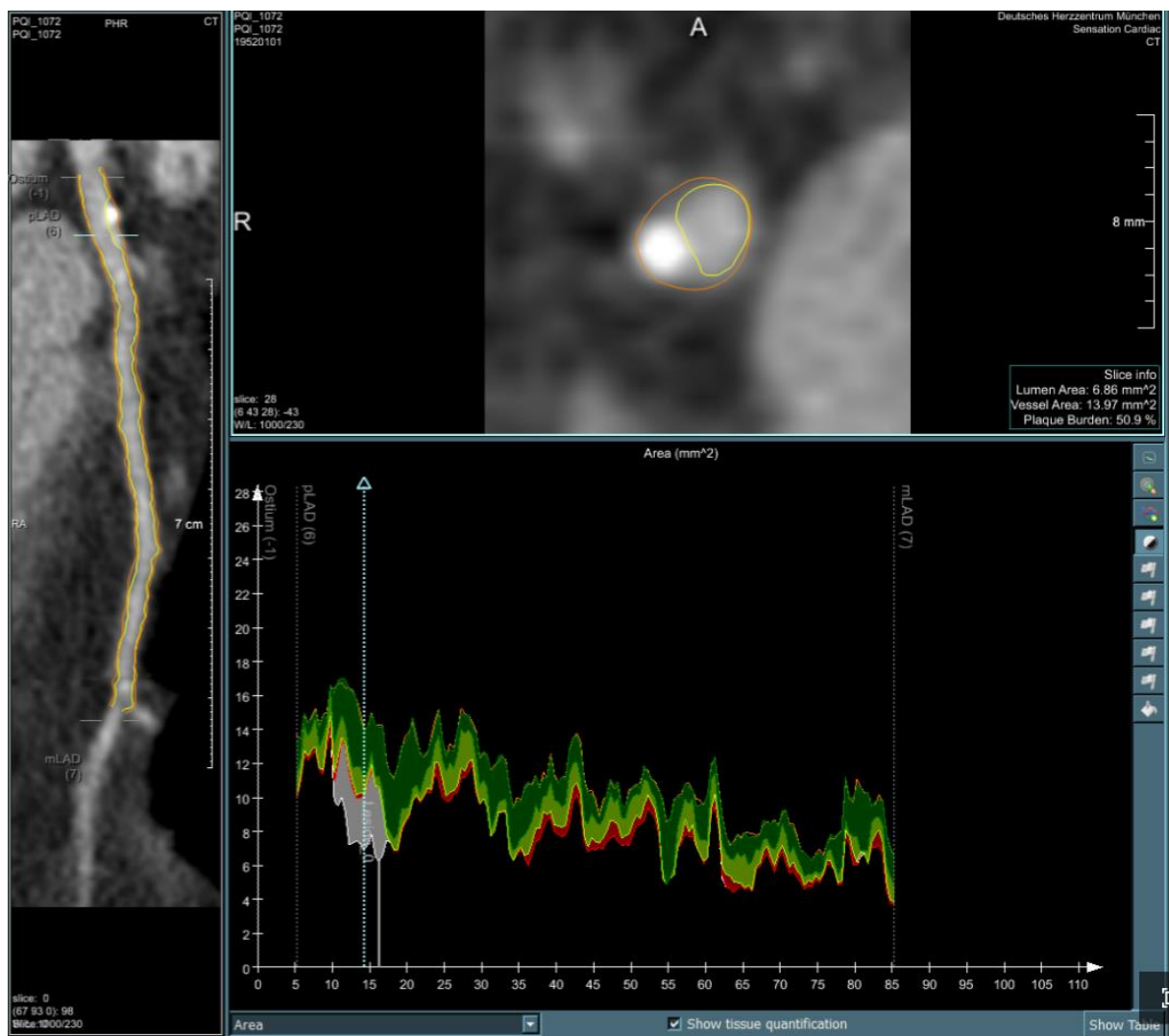


Abbildung 14 - Queransicht der Bildbearbeitung

Abbildung 14 zeigt die Queransicht der Bildbearbeitung. Der blaue Pfeil im unteren Teil der Abbildung und die blaue Markierung im Längsschnitt des Bildes markieren die Lage des gezeigten Querschnitts im Gefäßverlauf.

3.3.1.4 Plaquemarkierung

Vorhandene Plaques wurden automatisch erkannt, konnten aber auch manuell definiert werden, wobei das proximale sowie das distale Ende und auch der Querschnitt der größten Obstruktion markiert wurden.

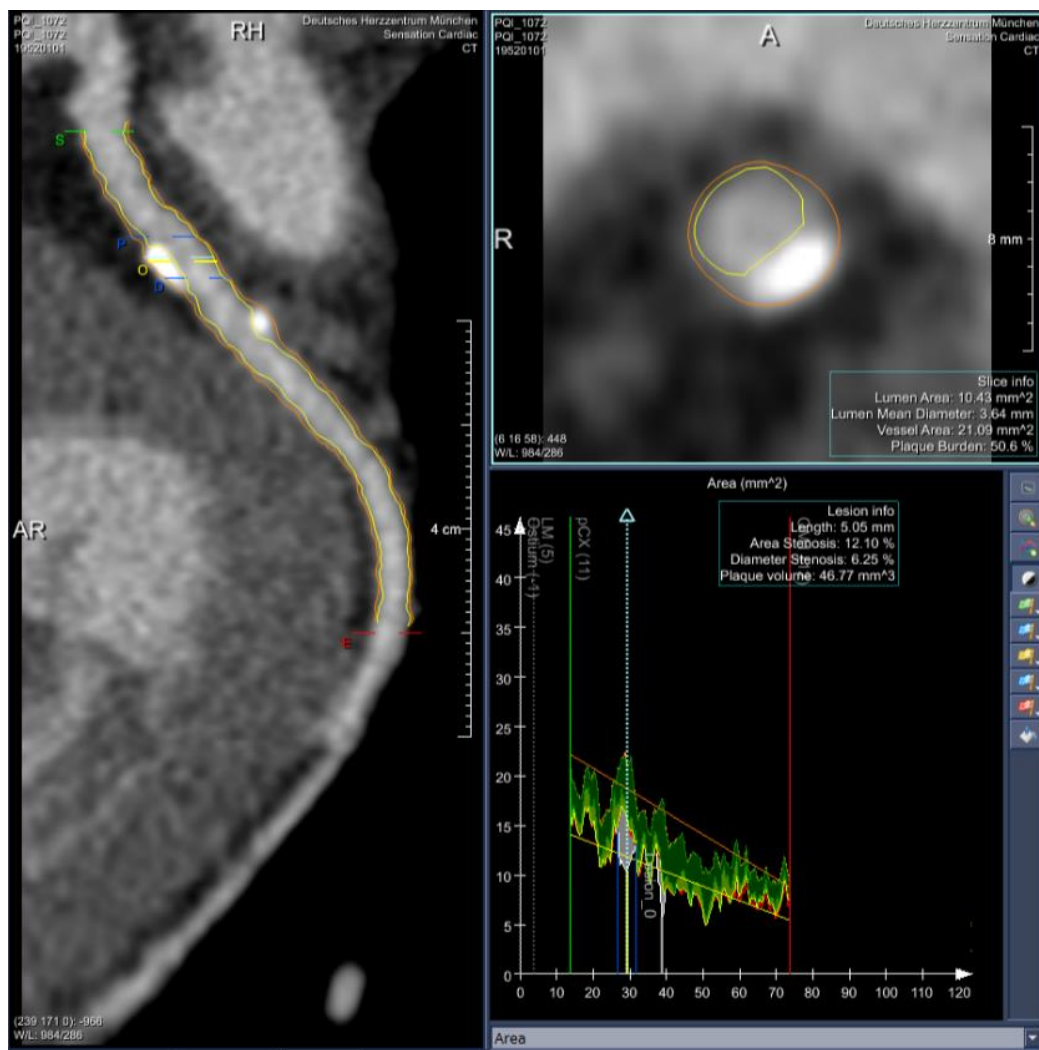


Abbildung 15 - Plaquemarkierung

Abbildung 15 zeigt die Markierung der Plaques. Der hellblaue Pfeil im unteren Teil der Abbildung und die blaue Markierung im Längsschnitt des Bildes markieren die Lage des gezeigten Querschnitts im Gefäßverlauf. Die dunkelblauen Markierungen definieren das proximale und distale Ende des Plaques, die gelbe Markierung den geringsten verbleibenden Gefäßdurchmesser innerhalb des Plaques.

3.3.2 Berechnungsalgorithmen

Initial wurde von der Software das gesamte Gefäßwandvolumen, welches sich aus dem Volumen der normalen Gefäßwand der Koronarien und dem koronaren Plaquevolumen zusammensetzt, berechnet. Danach wurde ein automatischer Algorithmus benutzt, der das Mediavolumen berechnet. Das Gesamtplaquevolumen (TPV) eines Patienten ergab sich aus der Summe der einzelnen Plaquevolumina in allen vier ausgewerteten Gefäßen.

Das positive Remodelling wurde automatisch von der Software berechnet und bezog sich auf eine Steigerung des maximalen Gefäßdurchmessers innerhalb eines Plaques im Vergleich zum proximalen Referenzdurchmesser. Die obstruktive KHK wurde als Stenose mit > 50% Lumeneinengung definiert.

3.4 Statistik

Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten und in Prozent angegeben. Die Darstellung kontinuierlicher Variablen erfolgte als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabständen. Das Testverfahren für Vergleiche zwischen den Gruppen wurde angepasst und entweder über den Student's t-Test oder den exakten Fisher-Test oder den Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Das ereignisfreie Überleben wurde über Kaplan-Meier-Kurven beurteilt. Hazard Ratios wurden durch univariate oder multivariate Cox-proportional-Hazard-Modelle berechnet. Um optimale Schwellenwerte für die Einteilung der Patienten in Risikogruppen zur Risikostratifizierung zu erhalten, wurde der Youden-Index verwendet, welcher sich von der Analyse über die Receiver-operating-Kurve (ROC) ableitet. Die verbesserte Risikostratifizierung wurde über Concoradance(C)-Indizes eingeschätzt. Der c-Index wurde aus den Time-to-Event-Daten, wie von Harrell et al. vorgeschlagen berechnet [72]. Zusätzlich wurde der Continuous Net Reclassification Improvement (NRI) berechnet [73]. Dieser Parameter stellt eine Möglichkeit dar, die Verbesserung der diskriminativen Fähigkeiten eines Modells durch Hinzunahme weiterer Parameter zu berechnen. Als Signifikanzniveau wurde ein zweiseitiger p-Wert von <0,05 akzeptiert.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Während der Studienperiode wurde bei 1714 Patienten mit vermuteter KHK eine CCTA durchgeführt. Insgesamt mussten 94 Patienten ausgeschlossen werden. Ursächlich hierfür waren bei zwei Patienten lebensbedrohliche Zustände, bei 85 ein instabiler oder fehlender Sinusrhythmus während der Untersuchung und bei sieben Patienten eine prä-operative KHK-Abklärung bei Aortendissektion. Von den verbleibenden 1620 Patienten konnten 1584 (97,8%) im 5-Jahres-Follow-up erreicht werden. Von diesen 1584 Patienten mussten bei der Bearbeitung mit der halbautomatischen Software nochmalig sieben Patienten ausgeschlossen werden: in drei Fällen aufgrund von nicht importierbaren Datensätzen und in vier Fällen aufgrund zu schlechter Bildqualität. Insgesamt wurden 1577 Datensätze vollständig mit der Software analysiert.

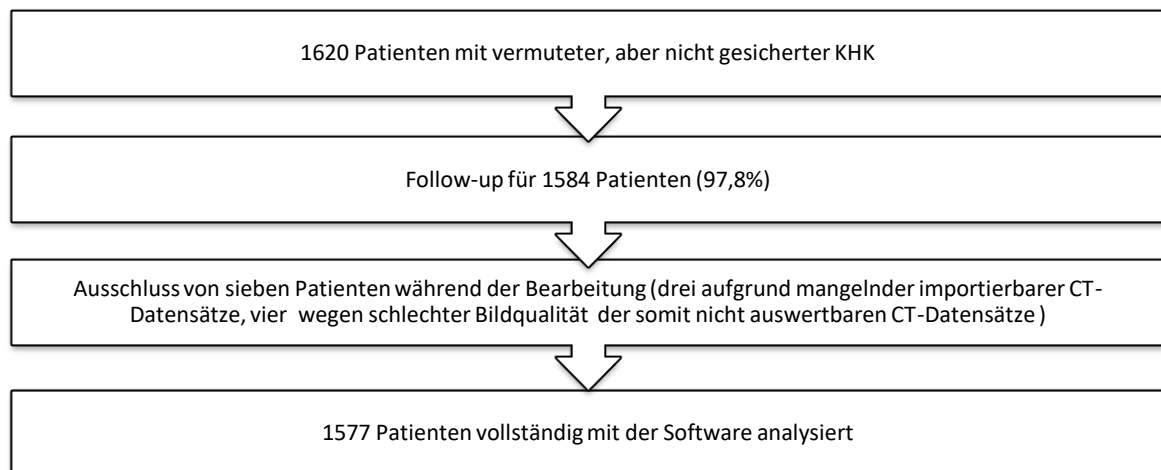


Abbildung 16 - Patientenkollektiv

Für die CCTA-Scans wurde bei 305 Patienten (19,3%) ein 16-slice-Single-Source-CT verwendet. 1163 Patienten (73,7%) wurden mit einem 64-slice-Single-Source-CT und 109 Patienten (6,9%) mit einem 64-slice-Dual-Source-CT untersucht.

Die mediane Follow-up-Dauer lag bei 5,5 Jahren (IQR 5,0 bis 6,2 Jahre). Der zusammengesetzte primäre Endpunkt aus „Tod“ und „nicht tödlichem Herzinfarkt“ ereignete sich während der Follow-up-Periode bei 61 Patienten. Dies entspricht einer jährlichen Ereignisrate von 0,7% (95% Konfidenzintervall (KI): 0,5 bis 0,9%). Achtundvierzig Patienten verstarben, davon 12 an einer kardialen Ursache. Dreizehn Patienten erlitten einen nicht tödlichen Myokardinfarkt. Der kardiale Endpunkt trat bei 30 Patienten ein. Hiervon erlitten 18 Patienten ein akutes Koronarsyndrom, 12 starben an einer kardiovaskulären Ursache.

4.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das mittlere Patientenalter betrug $58,4 \pm 11,1$ Jahre. Von den insgesamt 1577 Patienten waren 1088 Patienten (69%) männlich. Patienten, bei denen der primäre Endpunkt, wie unter 4.1 definiert, eingetreten ist, waren signifikant älter ($67,4 \pm 9,6$ vs. $58,1 \pm 11,0$ Jahre, $p < 0,001$), hatten einen höheren BMI ($28,0 \pm 5,0$ vs. $26,3 \pm 3,9$, $p = 0,01$), einen höheren Morise-Score ($13,1 \pm 3,0$ vs. $11,0 \pm 3,1$, $p < 0,001$) und die Prävalenz der arteriellen Hypertonie (73,8% vs. 58,3%, $p = 0,02$) sowie des Diabetes (23,0% vs. 7,1%, $p < 0,001$) war höher. Dagegen zeigten Rauchgewohnheiten, positive Familienanamnese für KHK und Prävalenz der Hyperlipoproteinämie keine signifikanten Unterschiede. Die detaillierten Patientendaten sind in Tabelle 1 ausführlich dargestellt.

Tabelle 1 - Patientencharakteristika stratifiziert für den primären Endpunkt

| | alle Patienten | Ereignis | kein Ereignis | p-Wert |
|---------------------------|----------------|------------|---------------|--------|
| Patientenanzahl, n | 1577 | 61 | 1516 | |
| Alter | 58,4 ± 11,1 | 67,4 ± 9,6 | 58,1 ± 11,0 | <0,001 |
| BMI, kg/m ² | 26,3 ± 4,0 | 28,0 ± 5,0 | 26,3 ± 3,9 | 0,01 |
| Männliches Geschlecht | 1088 (69,0) | 40 (65,6) | 1048 (69,1) | 0,57 |
| Arterielle Hypertonie | 929 (58,9) | 45 (73,8) | 884 (58,3) | 0,02 |
| Hyperlipoproteinämie | 841 (53,3) | 34 (55,7) | 807 (53,2) | 0,79 |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) | 215 ± 43 | 215 ± 39 | 215 ± 43,0 | 0,93 |
| LDL-Cholesterin (mg/dl) | 129 ± 36 | 130 ± 36 | 129 ± 36 | 0,84 |
| HDL-Cholesterin (mg/dl) | 59 ± 19 | 59 ± 19 | 59 ± 19 | 0,98 |
| Diabetes | 122 (7,7) | 14 (23,0) | 108 (7,1) | <0,001 |
| Insulinpflichtig | 20 (1,3) | 5 (8,2) | 15 (1,0) | <0,001 |
| Medikamentös behandelt | 60 (3,8) | 4 (6,6) | 56 (3,7) | 0,29 |
| Raucher | 549 (34,8) | 21 (34,4) | 528 (34,8) | 1 |
| Aktiver Raucher | 251 (15,9) | 9 (14,8) | 242 (16,0) | 1 |
| Positive Familienanamnese | 521 (33,0) | 21 (34,4) | 500 (33,0) | 0,78 |
| Typische Angina pectoris | 93 (5,9) | 7 (11,5) | 86 (5,7) | 0,09 |
| Atypische Angina pectoris | 577 (36,6) | 21 (34,4) | 556 (36,7) | 0,79 |
| Dyspnoe (NYHA>2) | 78 (4,9) | 6 (9,8) | 72 (4,7) | 0,12 |
| Positiver Ischämietest | 174 (11,0) | 8 (13,1) | 166 (10,9) | 0,54 |
| Morise-Score | 11,1 ± 3,1 | 13,1 ± 3,0 | 11,0 ± 3,1 | <0,001 |

Die Daten werden als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Zahl (%) dargestellt.

4.3 Quantitative und plaquevolumetrische Auswertung

4.3.1 Auswertungen bezogen auf den primären Endpunkt

Patienten, die starben oder einen nicht tödlichen Herzinfarkt erlitten, hatten signifikant mehr Plaques ($3,9 \pm 3,7$ vs. $2,2 \pm 3,3$; $p < 0,001$), ein höheres TPV ($222 \pm 357 \text{ mm}^3$ vs. $83 \pm 169 \text{ mm}^3$; $p < 0,001$), eine höhere Anwesenheit von positivem Remodelling ($41,0$ vs. $20,9\%$; $p < 0,001$), sowie einen höheren Agatston-Score (546 ± 985 vs. 178 ± 419 ; $p < 0,001$). Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 - Ergebnisse der quantitativen CT-Auswertung und Plaquevolumenquantifizierung (primärer Endpunkt)

| | Alle Patienten | Tod jeder Ursache und Myokardinfarkt | kein Ereignis | p-Wert |
|--------------------------------------|----------------|--------------------------------------|---------------|--------|
| Quantitative Plaqueanalyse | | | | |
| Anzahl der Plaques | 2,2 ± 3,3 | 3,9 ± 3,7 | 2,2 ± 3,3 | <0,001 |
| Positives Remodelling, n (%) | 342 (21,7) | 25 (41,0) | 317 (20,9) | <0,001 |
| Gesamtplaquevolumen, mm³ | 88 ± 181 | 222 ± 357 | 83 ± 169 | <0,001 |
| Kein Plaquevolumen | 764 (48,4) | 11 | 753 | <0,001 |
| Niedriges Plaquevolumen (<110.5 mm³) | 464 (29,4) | 20 | 444 | |
| Hohes Plaquevolumen (>110.5 mm³) | 349 (22,1) | 30 | 319 | |
| Kalziumscore | | | | |
| Agatston-Score | 192 ± 459 | 546 ± 985 | 178 ± 419 | <0,001 |
| 0 | 574 (36,4) | 8 | 566 | <0,001 |
| 1-200 | 654 (41,5) | 12 | 642 | |
| >200 | 349 (22,1) | 13 | 334 | |
| Obstruktive KHK | 482 (30,6) | 31 (50,8) | 451 (29,7) | <0,001 |

Die quantitative Plaqueanalyse war auf die vier Hauptkoronargefäße bis zu einem minimalen Durchmesser von 1,5 mm beschränkt. KHK entspricht der koronaren Herzkrankheit.

4.3.2 Auswertungen bezogen auf den kardialen Endpunkt

Patienten, die den kardialen Endpunkt erreichten, hatten signifikant mehr Plaques ($4,6 \pm 3,9$ vs. $2,2 \pm 3,3$; $p < 0,01$), ein höheres TPV ($297 \pm 357 \text{ mm}^3$ vs. $84 \pm 169 \text{ mm}^3$; $p < 0,001$), eine höhere Anwesenheit von positivem Remodelling ($56,7$ vs. $21,0\%$; $p < 0,001$), sowie einen höheren Agatston-Score (781 ± 1173 vs. 180 ± 427 ; $p < 0,001$). Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 - Ergebnisse der quantitativen CT-Auswertung und Plaquevolumenquantifizierung (kardialer Endpunkt)

| | Alle Patienten | Kardialer Tod und akutes Koronarsyndrom | Kein Ereignis | p-Wert |
|--------------------------------------|----------------|---|---------------|--------|
| Quantitative Plaqueanalyse | | | | |
| Anzahl der Plaques | 2,2 ± 3,3 | 4,6 ± 3,9 | 2,2 ± 3,3 | <0,01 |
| Positives Remodelling, n (%) | 342 (21,7) | 17 (56,7) | 325 (21,0) | <0,001 |
| Gesamtplaquevolumen, mm³ | 88 ± 181 | 297 ± 357 | 84 ± 169 | <0,001 |
| Kein Plaquevolumen | 764 (48,4) | 2 | 762 | <0,001 |
| Niedriges Plaquevolumen (<110.5 mm³) | 464 (29,4) | 14 | 450 | |
| Hohes Plaquevolumen (>110.5 mm³) | 349 (22,1) | 14 | 335 | |
| Kalziumscore | | | | |
| Agatston-Score | 192 ± 459 | 781 ± 1173 | 180 ± 427 | <0,001 |
| 0 | 574 (36,4) | 3 | 571 | <0,001 |
| 1-200 | 654 (41,5) | 14 | 588 | |
| >200 | 349 (22,1) | 11 | 206 | |
| Obstruktive KHK | 482 (30,6) | 18 (60) | 464 (30) | <0,001 |

Die quantitative Plaqueanalyse war auf die vier Hauptkoronargefäße bis zu einem minimalen Durchmesser von 1,5 mm beschränkt. KHK entspricht der koronaren Herzkrankheit.

4.3.3 Verteilung des Gesamtplaquevolumens

Die automatische Plaqueanalyse identifizierte $2,2 \pm 3,3$ Plaques pro Patient und ein mittleres TPV von $88 \pm 181 \text{ mm}^3$. Die Verteilung des TPV innerhalb der gesamten Studienkohorte ist in Abbildung 17 dargestellt.

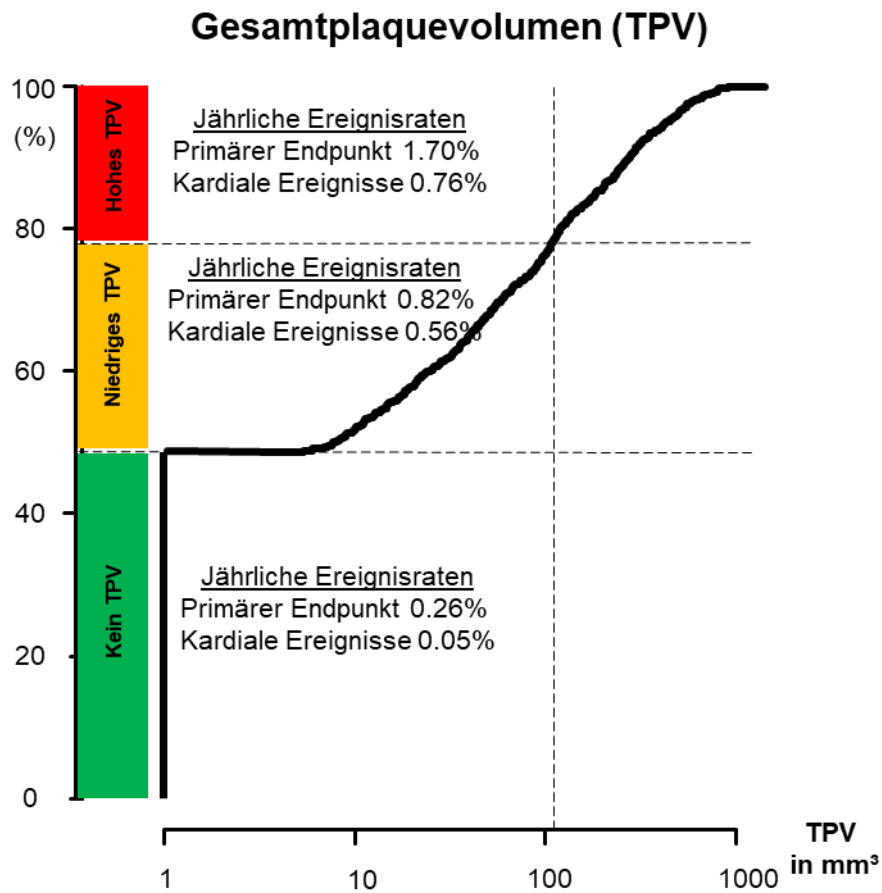


Abbildung 17 - Kumulative Verteilungskurve des TPV

Abbildung 17 zeigt die kumulative Verteilungskurve für das Gesamtplaquevolumen unter der gesamten Studienkohorte. Die Patienten wurden in drei Risikogruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltet Patienten ohne TPV. Für die weitere Unterteilung der Patienten mit TPV > 0 in Gruppen mit geringem und hohem Risiko wurde die ROC-Statistik benutzt. Der ideale Trennpunkt hierfür lag bei 110,5 mm³. Die jährlichen Ereignisraten beziehen sich auf den primären Endpunkt (Tod jeder Ursache und Myokardinfarkt) sowie den kardialen Endpunkt (kardialer Tod und akutes Koronarsyndrom).

In dieser Analyse zeigt sich bei 764 (48,4%) Patienten kein Plaque und damit auch kein TPV. Um weitergehend Patienten mit TPV > 0 in Risikogruppen mit hoher und geringer Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des primären Endpunktes zu unterteilen, wurde der ideale Trennpunkt auf Basis der ROC-Statistik berechnet. Dieser Trennpunkt lag bei 110,5 mm³ für das TPV. Anhand dieses Schwellenwertes wurden 349 (22,1%) Patienten über das TPV in die Hochrisikogruppe eingeteilt.

4.3.4 Jährliche Ereignisraten

Die jährlichen Ereignisraten für alle Ergebnisse der CT-Auswertung sind in Tabelle 4 zu finden.

Tabelle 4 - Jährliche Ereignisraten

| | Tod jeder Ursache und Myokardinfarkt (n=61) | Kardialer Tod und akutes Koronarsyndrom (n=30) |
|---|---|--|
| Gesamtplaquevolumen | | |
| Kein Plaquevolumen | 0,26% (0,13 und 0,47) | 0,05% (0,01 und 0,17) |
| Niedriges Plaquevolumen (<110,5 mm ³) | 0,82% (0,50 und 1,26) | 0,56% (0,31 und 0,95) |
| Hohes Plaquevolumen (>110,5 mm ³) | 1,70% (1,15 und 2,43) | 0,76% (0,41 und 1,27) |
| Positives Remodelling | | |
| Abwesend | 0,54% (0,38 und 0,75) | 0,19% (0,10 und 0,33) |
| Anwesend | 1,43% (0,92 und 2,11) | 0,95% (0,55 und 1,52) |
| Agatston-Score | | |
| 0 | 0,26% (0,11 und 0,50) | 0,10% (0,02 und 0,28) |
| 1-200 | 0,66% (0,42 und 0,99) | 0,34% (0,17 und 0,59) |
| >200 | 1,70% (1,15 und 2,43) | 0,81% (0,46 und 1,34) |

Für das positive Remodelling wurde ein Trennpunkt von 1,18 verwendet, welcher sich aus den Receiver-Operating-Kurven ergab.

4.3.5 Adjustierte und unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven zum ereignisfreien Überleben

Die Kaplan-Meier-Kurve zum ereignisfreien Überleben, bezogen auf den primären Endpunkt, wurde auf den Morise-Score und die Anwesenheit von obstruktiver KHK hin adjustiert und ist in Abbildung 18 dargestellt.

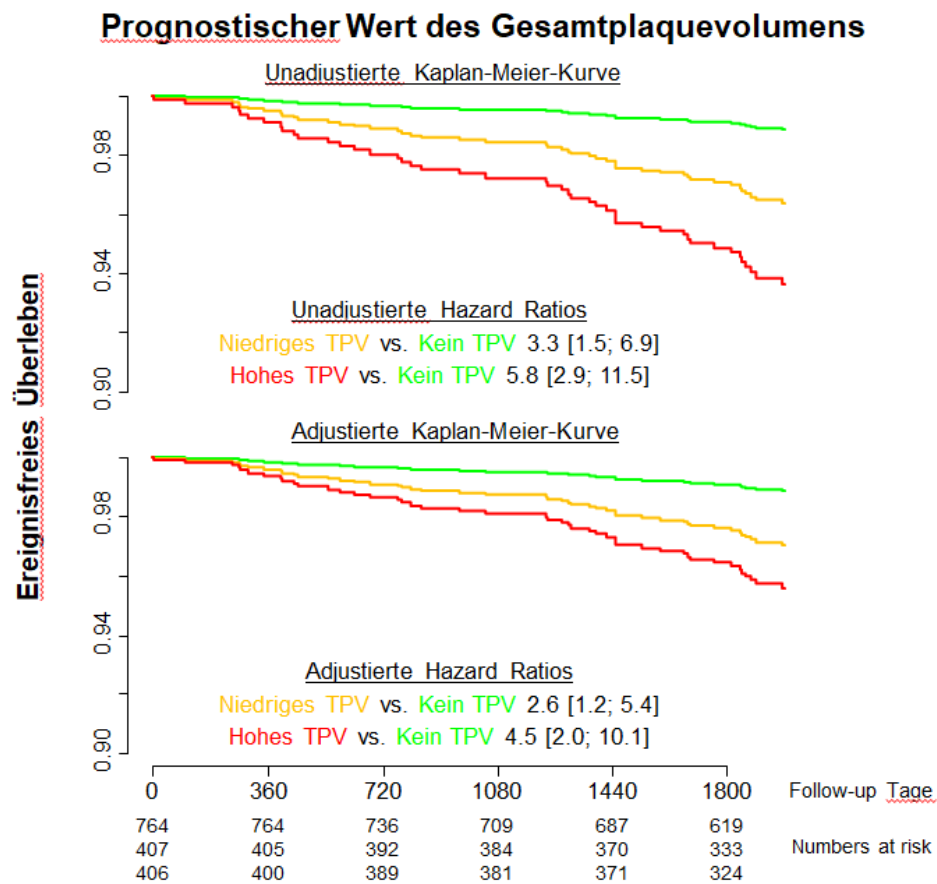


Abbildung 18 - Adjustierte und unadjustierte Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtplaquevolumens

Abbildung 18 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt (Tod jeder Ursache und Myokardinfarkt) für das Gesamtplaquevolumen (TPV). Das ereignisfreie Überleben wurde auf das klinische Risiko und die Anwesenheit von obstruktiver KHK hin adjustiert.

4.3.6 Univariate Cox-Regressionsanalyse

Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass die quantitativen Plaqueparameter (TPV, positives Remodelling, Kalziumscore und obstruktive KHK) gut mit dem primären, sowie mit dem kardialen Endpunkt korrelieren (vgl. Tabelle 5 und Tabelle 6).

Tabelle 5 - Univariate Cox-Regressions-Analyse: primärer Endpunkt

| | Hazard Ratio | p-Wert | c-Index |
|-----------------------------|-----------------|----------|---------|
| Morise-Score | 1,3 [1,2; 1,4] | <0,001 | 0,66 |
| Positives Remodelling | 2,6 [1,6; 4,3] | <0,001 | 0,61 |
| Obstruktive KHK | 2,4 [1,4; 3,9] | <0,001 | 0,61 |
| Quantitatives Plaquevolumen | | | 0,69 |
| Kein Plaquevolumen | | Referenz | |
| Niedriges Plaquevolumen | 3,2 [1,5; 6,6] | <0,01 | |
| Hohes Plaquevolumen | 6,4 [3,2; 12,8] | <0,001 | |
| Kalziumscore | | | 0,68 |
| 0 | | Referenz | |
| 0-200 | 2,4 [1,1; 5,4] | 0,03 | |
| >200 | 6,1 [2,8; 13,3] | <0,001 | |

KHK entspricht der koronaren Herzkrankheit.

Tabelle 6 - Univariate Cox-Regressions-Analyse: kardialer Endpunkt

| | Hazard Ratio | p-Wert | c-Index |
|-----------------------------|------------------|----------|---------|
| Morise-Score | 1,2 [1,1; 1,4] | <0,001 | 0,67 |
| Positives Remodelling | 5,0 [2,4; 10,2] | <0,001 | 0,72 |
| Obstruktive KHK | 3,4 [1,7; 7,6] | <0,001 | 0,66 |
| Quantitatives Plaquevolumen | | | 0,73 |
| Kein Plaquevolumen | | Referenz | |
| Niedriges Plaquevolumen | 12,3 [2,8; 53,9] | <0,001 | |
| Hohes Plaquevolumen | 16,5 [3,7; 72,7] | <0,001 | |
| Kalziumscore | | | 0,67 |
| 0 | | Referenz | |
| 0-200 | 3,4 [0,9; 12,0] | 0,06 | |
| >200 | 8,2 [2,4; 28,3] | <0,001 | |

KHK entspricht der koronaren Herzkrankheit.

4.3.7 Positives Remodelling

Statistische Auswertungen über die Receiver-Operating-Kurven zeigten einen optimalen Trennwert von $>1,182$ bei positivem Remodelling der Plaques. Daraus ergab sich, dass 342 (21,7%) der Patienten mindestens einen Plaque mit positivem Remodelling aufwiesen.

4.4 Verbesserungen in der Risikostratifizierung

Um die Verbesserungen in der Risikostratifizierung abschätzen zu können, wurde der additive prognostische Wert der CCTA-Parameter im Vergleich zu einem Basismodell getestet. Dieses beinhaltete den Morise-Score und die obstruktive KHK. Es ergaben sich für das Basismodell c-Indizes von 0,676 für den primären Endpunkt und 0,701 für den kardialen Endpunkt.

Das Gesamtplaquevolumen zeigt einen zusätzlichen prognostischen Wert für die getesteten Endpunkte. Die c-Indizes stiegen auf 0,723 für den primären Endpunkt ($p<0,01$) und 0,767 für den kardialen Endpunkt ($p<0,01$). Der Kalziumscore lieferte einen zusätzlichen prognostischen Wert für den primären Endpunkt (c-Index stieg auf 0,713; $p=0,03$), scheiterte jedoch beim kardialen Endpunkt und zeigte dort keinen signifikanten zusätzlichen prognostischen Wert (c-Index stieg auf 0,734; $p=0,11$). Das positive Remodelling lieferte für den primären Endpunkt keinen zusätzlichen signifikanten prognostischen Wert (c-Index stieg auf 0,692, $p=0,34$), für den kardialen Endpunkt aber war das positive Remodelling ein signifikanter, zusätzlicher prognostischer Vorhersageparameter (c-Index stieg auf 0,780; $p<0,01$). Die multivariaten Hazard-ratios für die quantitativen Parameter, welche auf das Basismodell hin adjustiert wurden, sind in Abbildung 19 dargestellt.

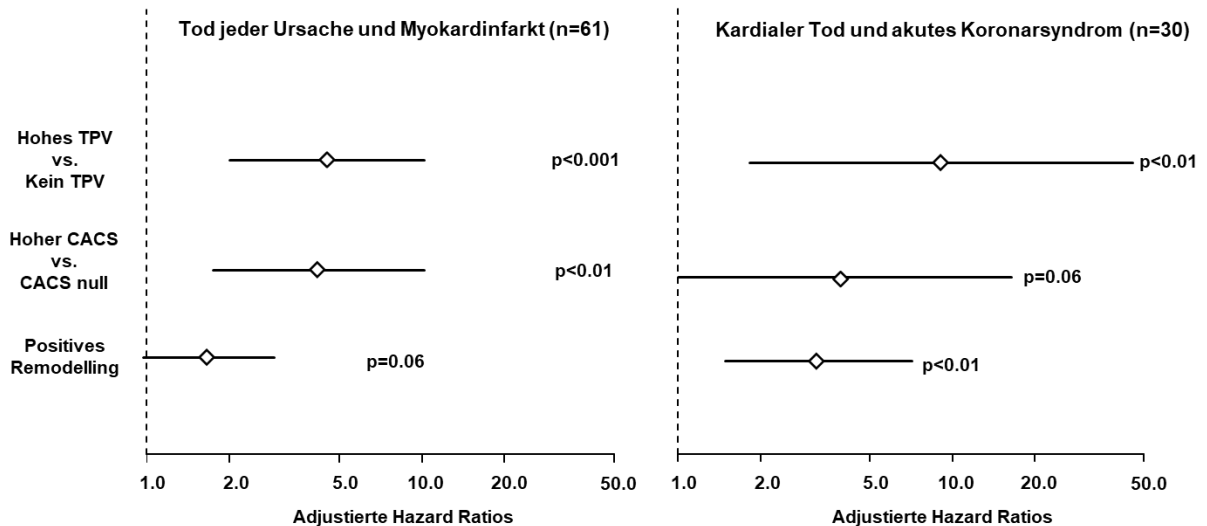


Abbildung 19 - Adjustierte Vorhersagewerte der CT-Parameter - multivariate Analyse

Abbildung 19 zeigt die adjustierten Hazard-ratios der multivariaten Analyse. Die Modelle beinhalten den Morise Score als klinischen Risikoscore, die obstruktive KHK und den spezifischen CT-Parameter. TPV bedeutet Gesamtplaquevolumen und CACS bedeutet koronarer Calciumscore.

Die Berechnung des continuous NRI zeigte, dass das TPV eine signifikant bessere Einstufung der Patienten ermöglicht. Der Wert des continuous NRI für das TPV lag bei 0,276 ($p < 0,01$) für den primären Endpunkt und bei 0,427 ($p = 0,02$) für den kardialen Endpunkt. Der continuous NRI für den Parameter positives Remodelling lag bei 0,454 ($p = 0,04$) für den kardialen Endpunkt.

4.5 Additiver prognostischer Wert im Vergleich mit dem Kalziumscore und klinischem Risikoprofil

Um den additiven prognostischen Wert des TPV im Vergleich zum klinischen Risikoprofil und dem Kalziumscore beurteilen zu können, wurden beide Parameter zum Basismodell, welches den Morise-Score und den Kalziumscore beinhaltet, hinzugefügt. Der c-Index des Basismodells lag bei 0,716 für den primären Endpunkt und bei 0,722 für den kardialen Endpunkt. Für den primären Endpunkt zeigte das TPV keine signifikante zusätzliche prognostische Information (c-Index stieg auf

0,725; $p > 0,1$). Jedoch ergab sich für den kardialen Endpunkt ein zusätzlicher prognostischer Wert (c-Index stieg auf 0,767; $p < 0,01$). Die Berechnung des continuous NRI zeigte, dass das TPV eine signifikante Einstufung der Patienten bei kardialen Ereignissen ermöglicht. Der Wert des continuous NRI für das TPV zusätzlich zum Morise-Score und dem Kalziumscore lag bei 0,278 ($p = 0,01$).

5 Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass das quantitative Gesamtplaquevolumen der Koronararterien verbesserte Prognoseaussagen sowohl für den primären Endpunkt, bestehend aus Mortalität und Myokardinfarkt, als auch für den rein kardialen Endpunkt, bestehend aus kardialen Tod und akutem Koronarsyndrom, liefert. Diese reichen über die Informationen hinaus, welche über das klinische Risikoprofil und die obstruktive KHK, die über die konventionelle CCTA-Auswertung bestimmt wird, erhältlich sind. Bisher wurden ähnliche Ergebnisse nur für semi-quantitative Ansätze zur Quantifizierung der KHK publiziert, welche auf der Anzahl der betroffenen Gefäße oder Koronarsegmente und dem Stenosegrad beruhen [55, 58, 59, 74, 75]. Eine vorrangende Studie von Hadamitzky et al. mit demselben Patientenkollektiv zeigte eine gute Korrelation der konventionellen Klassifizierung der KHK-Schwere mit dem Patienten-Outcome [59]. In unseren Auswertungen brachte das TPV einen zusätzlichen prognostischen Nutzen. Versteylet al. trafen diese Aussage auch schon im 2-Jahres-Follow-up [64]. In unseren aktuellen Untersuchungen hielt der prognostische Wert auch über 5 Jahre an, was hinsichtlich des zeitlichen Rahmens näher an der Realität der natürlichen Entwicklung einer KHK und dem erkennbaren Einfluss von zielgerichteten Therapiestrategien liegt.

Ein großer Vorteil der Herangehensweise, die in dieser Arbeit genutzt wurde, um die KHK-Last zu beurteilen, liegt in der exakteren Messmethodik der koronaren Atherosklerose über das quantitative Plaquevolumen. Der ideale Trennpunkt für die weitere Unterteilung der Patienten mit Plaquevolumen in weniger oder weiter fortgeschrittene Atherosklerose, was der Einteilung in hohes und niedriges Plaquevolumen entspricht, wurde über die ROC-Statistik berechnet. Dieser zeigte in der Auswertung über die univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse bereits eine gute Trennung des Patientenkollektives in Bezug auf das Risiko für den harten Endpunkt. Jedoch ist noch unklar, ob dieser Trennpunkt auch für die Risikostratifizierung in anderen Patientenkollektiven optimal ist. Dies muss zukünftig in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven und höheren Ereignisraten untersucht werden.

5.1 Nutzen für den Risikopatienten

Einer der größten Vorteile der CCTA liegt in den exzellenten negativ prädiktiven Werten zum Ausschluss einer KHK [44]. In unserer Analyse hatten Patienten ohne Plaquevolumen eine ausgezeichnete Prognose mit sehr wenigen eingetretenen Ereignissen während der Follow-up-Periode. Die jährliche Ereignisrate in dieser Patientengruppe lag bei 0,26%. Diese Ergebnisse stimmten mit den Resultaten anderer Studien mit großen Patientenkollektiven überein [55, 58, 59]. Während die exzellenten negativen prädiktiven Werte der CCTA für den Ausschluss einer relevanten KHK heutzutage nicht mehr zur Diskussion stehen, muss nun herausgefunden werden, wie die prognostische Information, welche über die CCTA erhältlich ist, am effektivsten in einen direkten klinischen Nutzen für die Patienten umgewandelt werden kann und dadurch deren ereignisfreies Überleben verbessert wird.

Einen sinnvollen Ansatz stellt die Identifikation von Risikoplaques dar, die bestimmte Eigenschaften zeigen und damit spezialisierte therapeutische Behandlungsansätze ermöglichen, beispielsweise die Intensivierung der LDL-Cholesterinreduktion oder auch die frühe perkutane transluminale Plaquesanierung [76, 77]. Jedoch sind bisher keine prospektiven randomisierten Untersuchungen für diesen Ansatz in der Literatur zu finden.

Eine weitere Herangehensweise ist die Identifikation von Hochrisikopatienten anhand von CCTA-Ergebnissen. Doch auch hierbei zeigt sich aktuell anhand großer randomisierter Studien die Schwierigkeit der Umwandlung des festgestellten additiven prognostischen Wertes durch die CCTA bei KHK-Patienten in einen klinischen Nutzen, wie die Verhinderung von schwerwiegenden kardialen Ereignissen [48, 78-80]. Die Factor-64-Studie beispielsweise untersuchte bei Diabetikern, in wie weit Risikopatienten, die durch die CCTA-Auswertung identifiziert wurden und daraufhin intensiver therapiert wurden, ein besseres Outcome zeigten [78]. Die intensivierte Therapie wurde durch strengere Zielwerte der Blutfettwerte, des HbA1c-Wertes und des systolischen Blutdruckes definiert. Hierbei konnten Muhlestein et al. keine signifikanten Unterschiede im ereignisfreien Überleben zeigen [78]. Dies mag daran liegen, dass bei der untersuchten Patientengruppe größtenteils

bereits eine optimierte Therapie durch bewährte Medikamente vorlag. Ob neuere Medikamente einen zusätzlichen Nutzen bringen, ist jedoch noch unklar. Auch die SCOT-Heart-Studie, eine große Multi-Center-Studie aus Schottland mit ca. 4000 Patienten, untersuchte den Effekt der CCTA auf Diagnose, Management und Outcome von Patienten mit vermuteter Angina pectoris aufgrund einer KHK. Es zeigte sich, dass die CCTA oft die Diagnosestellung präzisiert und die Indikation für Interventionen oder medikamentöse Therapien bestätigt oder auch die Durchführung von nicht notwendigen Koronarangiographien verhindert und zum Absetzen unnötiger Medikationen führt. Bei ungefähr 25% der Patienten fand nach Durchführung der CCTA eine Neuklassifikation der bereits klinisch festgelegten Risikogruppe statt. Der zusätzliche diagnostische Nutzen der CCTA wurde hier bestätigt [48].

In diesen Studien konnte durch die Verwendung der CCTA, die Identifikation der KHK verbessert werden. Dadurch wurden Änderungen in den weiteren diagnostischen Schritten und in der präventiven Medikation vorgenommen. Einige Patienten erhielten bereits zu Beginn der Studien eine präventive medikamentöse Therapie. Trotzdem konnte durch Änderungen der Medikation eine Reduktion der Myokardinfarktrate erzielt werden [48, 79, 80]. In unserer Analyse wurde für Patienten mit Plaquevolumen die Empfehlung zur Einnahme von präventiven Medikamenten ausgesprochen. Inwiefern dies eingehalten wurde, wurde nicht überwacht. Hochrisikopatienten haben das Potential deutlich von intensivierten Therapien zu profitieren. Prospektive kontrollierte Studien, welche die Patienten mit identifiziertem TPV randomisiert in Gruppen mit unterschiedlichen Therapiestrategien einteilen, müssen zeigen, ob durch konsequente medikamentöse Therapien und intensive Lifestyle-Veränderungen das Outcome signifikant verbessert werden kann.

Die Quantifizierung der koronaren Atherosklerose verbessert möglicherweise die Identifikation von Hochrisikopatienten und führt zu einer individualisierten Präventionsstrategie, welche dann letztendlich die prognostische Information der CCTA in einen Benefit für den Patienten umwandeln könnte. Unsere Analyse zeigte, dass die Quantifizierung über das TPV eine gute Separierung der Patientengruppen ergab. Von allen Patienten, die mit Verdacht auf KHK in unser Zentrum kamen, wurde nur ein geringer Teil in die Hochrisikogruppe eingeteilt. Jedoch müssen die

verwendeten Schwellenwerte für die Einteilung der Patienten in die Risikogruppen in anderen Patientenkollektiven bestätigt werden. Es bleibt abzuwarten, inwieweit eine noch akkuratere Quantifizierung der Krankheitslast - als in der vorliegenden Untersuchung ohnehin durchgeführt - die Identifikation von Hochrisikopatienten verbessern würde. So könnte dazu beigetragen werden, eine Überbehandlung zu vermeiden und auch das Outcome signifikant zu verbessern.

5.2 Plaquedifferenzierung

Der neue Ansatz in der Risikostratifizierung der Patienten über das quantitative Gesamtplaquevolumen zeigt Ähnlichkeiten zum Kalziumscore, da beide die KHK-Last automatisch quantifizieren. Der Kalziumscore ist ein etabliertes Mittel in der Risikostratifizierung, der gut mit harten klinischen Endpunkten korreliert [49-52, 54]. Jedoch werden darüber nur kalzifizierte Plaques berücksichtigt, während nichtkalzifizierte Plaques unentdeckt bleiben.

Die CCTA ist in der Lage beides, kalzifizierte wie auch nicht-kalzifizierte Plaques, sichtbar zu machen, wodurch das quantifizierte Plaquevolumen dem Kalziumscore möglicherweise überlegen ist. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Kalziumscore – im Gegensatz zu TPV – keine zusätzlichen prognostischen Informationen, hinausgehend über das klinische Risikoprofil und die obstruktive KHK in der Vorhersage von kardialen Ereignissen liefert.

In einem direkten Vergleich besitzt das TPV keine additive prognostische Information für den primären Endpunkt (Tod jeder Ursache und Myokardinfarkt), die über das klinische Risikoprofil und den Kalziumscore hinausreicht. Jedoch zeigt das TPV bei der Vorhersage von kardialen Ereignissen einen Informationsgewinn gegenüber klinischem Risikoprofil und Kalziumscore. Ahmadi et al. konnten dies ebenfalls in ihren Untersuchungen zeigen. Dort hatten Patienten mit nicht-kalzifizierten Plaques (NCP) oder teilweise kalzifizierten Plaques, verglichen mit komplett kalzifizierten Plaques (CP), ein schlechteres klinisches Ergebnis. Die Mortalität war bei Patienten mit NCP siebenfach höher als bei Patienten mit CP (9,6% versus 1,4%) [81]. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte in den Eigenschaften von nicht-

kalzifizierten Plaques zu finden sein. Diese repräsentieren wahrscheinlich ein eher instabiles Stadium, welches mit einem höherem Rupturrisiko einhergeht, während kalzifizierte Plaques stabiler und weniger rupturgefährdet sind [48].

5.3 Positives Remodelling

Ein weiteres Ergebnis der Analyse mit Diskussionsbedarf ist der prognostische Wert des positiven Remodelling. Unsere Ergebnisse zeigen die beste Korrelation mit zukünftigen Ereignissen bei einem Wert von $>1,18$. Die Verwendung dieses Schwellenwertes ergab, dass das positive Remodelling einen zusätzlichen prognostischen Nutzen für die Vorhersage von kardialen Ereignissen lieferte, nicht aber für die Vorhersage des primären Endpunkts. Unsere Ergebnisse, die einen prognostischen Nutzen des positiven Remodelling nur für den kardialen Endpunkt lieferten, stehen in Einklang mit anderen Studien, die den Einfluss des positiven Remodelling im Hinblick auf das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms untersucht haben [76]. Motoyama et al. konnten zeigen, dass Hochrisikoplaques, welche durch die CCTA über positives Remodelling und nichtkalzifiziertes Plaquevolumen definiert werden, unabhängige Prädiktoren für das akute Koronarsyndrom sind [76]. Hierbei zeigte sich auch, dass die Zeitspanne bis zum Auftreten eines akuten Koronarsyndroms bei Patienten mit Hochrisikoplaque signifikant kürzer war als bei Patienten mit Plaques ohne Risikoparameter [76].

In unserer Auswertung wurde eine systematische Untersuchung der Koronarien mit einer kommerziell erhältlichen Software gewählt, welche gründlich auf die Vergleichbarkeit mit dem IVUS validiert wurde [65, 66, 82, 83]. Dieser systematische Ansatz erlaubt eine zuverlässige Bewertung und Quantifizierung der Plaquestrukturen und somit auch eine standardisierte Erfassung des positiven Remodelling.

5.4 Stärken und Schwächen

Die Stärken der vorliegenden Studie liegen insbesondere in der großen Fallzahl der ausgewerteten Patienten von 1577 in Kombination mit der langen Follow-up-Zeit von durchschnittlich 5,5 Jahren. Ähnliche Studien konnten bislang Follow-up-Zeiten von ca. 2 Jahren aufweisen [64]. Ebenso ist der neue Ansatz in der Untersuchung der KHK-Last mittels Ermittlung des TPV als besonderes Qualitätskriterium zu werten.

Limitationen liegen in der retrospektiven Betrachtung des Patientenkollektivs. Durch die Betrachtung eines überwiegend gesunden Kollektivs mit geringer bis intermediärer Vortest-Risikowahrscheinlichkeit für KHK war die Inzidenz des primären Endpunkts niedrig. Die jährliche Ereignisrate lag bei nur 0,7%. Gründe hierfür liegen möglicherweise auch in den auf die Ergebnisse der CCTA basierenden Behandlungsentscheidungen. Trotzdem steht das untersuchte Patientenkollektiv in Einklang mit den Leitlinien der Empfehlung zur Durchführung einer CCTA als nichtinvasive Bildgebungsmodalität bei Patienten mit vermuteter KHK und geringer bis intermediärer Vortest-Risikowahrscheinlichkeit [20, 84].

Zusätzlich sind die dargestellten Ergebnisse nicht ohne weiteres auf ein Screeningszenario mit asymptomatischen Patienten zu transferieren, da nur Patienten mit bereits vermuteter KHK untersucht wurden.

Weitere mögliche Einschränkungen ergaben sich durch die Akquise der Patienten, die in unserer Studie auf ein Zentrum beschränkt war. Somit handelt es sich um eine Single-Center Studie, deren Ergebnisse möglicherweise durch die Selektion des Patientenkollektivs beeinflusst sind.

Unser Patientenkollektiv wurde in den Jahren 2003 bis 2006 mit der CCTA untersucht. Diese erfolgte bei 93,1% über Single-Source-CTs. Man konnte subjektiv qualitative Unterschiede in der Bildqualität im Vergleich zu den Dual-Source-CT-Datensätzen erkennen. Die Auswertung war insbesondere bei den Daten aus dem 16-Slice-Single-source-CT erschwert, welches von Dezember 2003 bis September 2004 im Einsatz war. Mittlerweile ist die CT-Technik weiter fortgeschritten (vgl. Kapitel 2.3.3) und die Bildqualität deutlich verbessert, sodass die Bearbeitung und die Genauigkeit der Auswertung über die Software optimiert werden könnte. Neue

Auswertungen mit aktuelleren CT-Daten lassen nochmals eine Verbesserung der getroffenen Aussagen erwarten.

5.5 Ausblick

Die Ergebnisse aus unseren Untersuchungen zeigen, dass die CCTA als Instrument zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos zusätzliche unterstützende Informationen bieten kann, welche für die individuellere Risikostratifizierung bei Patienten mit KHK von großem Nutzen sein kann. Die Auswertung des quantitativen Gesamtplaquevolumens zeigt einen prognostischen Wert, welcher sowohl in Bezug auf den primären Endpunkt, als auch den kardialen Endpunkt, der alleinigen klinischen Risikobewertung und der visuellen Quantifizierung der obstruktiven KHK überlegen ist. Dies könnte zu einer besseren individuellen Risikostratifizierung von KHK-Patienten führen.

Die CCTA hat schon jetzt, vor allem bei Patienten mit intermediärem Vortestrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse, einen festen Platz in der Diagnostik der KHK. In der Zukunft wird sie möglicherweise darüber hinaus bei der Auswahl der präventiven Behandlungsstrategien von KHK-Patienten ebenfalls eine wichtige Rolle etablieren. Die anstehende Aufgabe ist es, die hier bestätigte additive prognostische Information über das quantitative Gesamtplaquevolumen, effektiv in einen direkten klinischen Nutzen für die Patienten umzuwandeln. Dies könnte beispielsweise in einem individualisierten Risikofaktorenmanagement umgesetzt werden. Solche Konzepte werden sich jedoch erst in weiteren prospektiven Studien bestätigen müssen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Herz-Kreislauf-erkrankungen sind die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Deshalb ist es wichtig, das individuelle Risiko eines Patienten möglichst präzise und dabei nichtinvasiv erfassen zu können, um Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Durch die technische Weiterentwicklung der Computertomographie konnte sich diese in den letzten Jahren als zuverlässiges Verfahren in der Risikostratifizierung bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Vor-test-Wahrscheinlichkeit etablieren. Neue CT-Auswertungen, wie die automatische Quantifizierung des Gesamtplaquevolumens, können die Krankheitslast der Koronarien präzise darstellen, wobei der zusätzliche prognostische Wert bereits in Studien mit kurzen Follow-up-Perioden belegt wurde.

Zielsetzung: In diesem Projekt wurde der prognostische Wert des CCTA-Parameters „Gesamtplaquevolumen“ (TPV) bezogen auf einen harten klinischen Endpunkt und auf einen kardialen Endpunkt in einem großen Patientenkollektiv mit Langzeit-Follow-up untersucht.

Methoden: Bei 1577 Patienten wurde in der durchgeführten koronaren computertomographischen Angiographie (CCTA) der Parameter „Gesamtplaquevolumen“ (TPV) über eine automatische Software bestimmt. Der primäre Endpunkt wurde als Tod jeder Ursache und Myokardinfarkt festgelegt, der kardiale Endpunkt als kardialer Tod und akutes Koronarsyndrom. Um den zusätzlichen prognostischen Wert zu bestimmen, wurde der Parameter TPV einem Basismodell bestehend aus klinischem Risiko und obstruktiver KHK hinzugefügt.

Ergebnisse: In der Follow-up-Zeit von 5,5 Jahren trat bei 61 Patienten der primäre Endpunkt ein, 30 Patienten erlitten kardiale Ereignisse. Die automatische Plaqueanalyse erbrachte $2,2 \pm 3,3$ Plaques pro Patient mit einem mittleren TPV von $88 \pm 181 \text{ mm}^3$. Es zeigt sich bei 764 (48,4%) Patienten kein Plaque und kein TPV. Zur weiteren Risikogruppen-Unterteilung der Patienten mit $\text{TPV} > 0$ wurde ein Trennpunkt bei $110,5 \text{ mm}^3$ auf Basis der ROC-Statistik berechnet. Anhand dessen wurden 349 (22,1%) Patienten in die Hochrisikogruppe eingeteilt. Sowohl Patienten,

bei denen der primäre Endpunkt eingetreten ist, als auch Patienten mit kardialen Ereignissen wiesen eine signifikant erhöhte Plaqueanzahl ($3,9 \pm 3,7$ vs. $2,2 \pm 3,3$; $p < 0,001$ und $4,6 \pm 3,9$ vs. $2,2 \pm 3,3$; $p < 0,01$) und ein höheres TPV auf (222 ± 357 mm³ vs. 83 ± 169 mm³; $p < 0,001$ und 297 ± 357 mm³ vs. 84 ± 169 mm³; $p < 0,001$). Das Gesamtplaquevolumen zeigte im Vergleich zum Basismodell einen additiven prognostischen Wert für den primären Endpunkt (c-Index von 0,676 auf 0,723, $p < 0,01$) und den kardialen Endpunkt (c-Index von 0,701 auf 0,767, $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Das quantitative Gesamtplaquevolumen lieferte einen zusätzlichen Nutzen in der Risikostratifizierung, welcher über die Informationen des Basismodells bestehend aus Morise-Score und obstruktiver KHK hinausgeht.

7 Literaturverzeichnis

1. McGill, H.C., Jr., et al., *Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth*. Circulation, 2000. **102**(4): p. 374-9.
2. Jousilahti, P., et al., *Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease A prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland*. Circulation, 1999. **99**(9): p. 1165-1172.
3. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. *Zahlen und Fakten, Gesundheit [Internet]*. [cited 2015 11.03.2015]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Gesundheit.html>.
4. Chow, B.J., et al., *Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry*. Circ Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(5): p. 463-72.
5. Bamberg, F., et al., *Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(24): p. 2426-36.
6. Alkadhi, H., S. Leschka, and B. Marincek, *Praxisbuch Herz-CT Grundlagen-Durchführung-Befundung*. 2009: Springer.
7. Sobotta, *Atlas der Anatomie des Menschen*. 22. Auflage ed. Band 2 Rumpf, Eingeweide, untere Extremität. 2005, München, Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
8. *CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1958. **57**(143): p. 1-20.
9. Libby, P. and P. Theroux, *Pathophysiology of coronary artery disease*. Circulation, 2005. **111**(25): p. 3481-8.
10. Herold, G., *Innere Medizin*. Herold - Innere Medizin. Vol. 2013. 2013, Deutschland, Köln: Herold, Gerd.
11. Tabas, I., K.J. Williams, and J. Borén, *Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis update and therapeutic implications*. Circulation, 2007. **116**(16): p. 1832-1844.

12. Steinberg, D. and J.L. Witztum, *Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2010. **30**(12): p. 2311-2316.
13. Tabas, I., *Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis*. Nature Reviews Immunology, 2010. **10**(1): p. 36-46.
14. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. Nature, 2011. **473**(7347): p. 317-25.
15. Glagov, S., et al., *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries*. N Engl J Med, 1987. **316**(22): p. 1371-5.
16. Corti, R. and V. Fuster, *New understanding, diagnosis, and prognosis of atherothrombosis and the role of imaging*. The American journal of cardiology, 2003. **91**(3): p. 17-26.
17. De Franco, A.C. and S.E. Nissen, *Coronary intravascular ultrasound: implications for understanding the development and potential regression of atherosclerosis*. The American journal of cardiology, 2001. **88**(10): p. 7-20.
18. Nixdorff, U., *Aktuelle Bildgebungsmodalitäten zur Diagnostik der präklinischen Atherosklerose*. Journal of preventive medicine, 2007. **3**: p. 318-329.
19. Rominger, A., et al., *[PET/CT imaging of atherosclerotic blood vessel alterations]*. Radiologe, 2010. **50**(4): p. 355-65.
20. Taylor, A.J., et al., *ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(22): p. 1864-94.
21. Montalescot, G., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. European heart journal, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
22. Fox, K., et al., *Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2006. **27**(11): p. 1341-81.
23. Prokop, M., et al., *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT*. Referenz-Reihe Radiologie, ed. U. Mödder. 2007, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

-
24. Siemens AG Medical Solution *Computertomographie: Geschichte und Technologie*. 2006.
 25. Schäfers, M., *Nicht- invasive Kardiale Bildgebung, Spektrum, Methodik, Indikation und Interpretation*. 2008: Verlagsgruppe Hühig Jehle Rehm GmbH, ecomed Medizin.
 26. Kalender, W.A., et al., *Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation*. Radiology, 1990. **176**(1): p. 181-3.
 27. Prokop, M., *Strahlendosis in der Computertomographie*. Der Radiologe, 2008. **48**(3): p. 229-242.
 28. Becker, C.R., et al., *[Initial experiences with multi-slice detector spiral CT in diagnosis of arteriosclerosis of coronary vessels]*. Radiologe, 2000. **40**(2): p. 118-22.
 29. Schuijf, J.D., et al., *Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography*. Am Heart J, 2006. **151**(2): p. 404-11.
 30. Klass, O., et al., *Prospectively gated axial CT coronary angiography: comparison of image quality and effective radiation dose between 64- and 256-slice CT*. Eur Radiol, 2010. **20**(5): p. 1124-31.
 31. Rybicki, F.J., et al., *Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography*. Int J Cardiovasc Imaging, 2008. **24**(5): p. 535-46.
 32. Flohr, T.G., et al., *First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system*. Eur Radiol, 2006. **16**(2): p. 256-68.
 33. Leber, A.W., et al., *Diagnostic accuracy of dual-source multi-slice CT-coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease*. Eur Heart J, 2007. **28**(19): p. 2354-60.
 34. Booi, R., et al., *Cardiovascular imaging in pediatric patients using dual source CT*. Journal of cardiovascular computed tomography, 2016. **10**(1): p. 13-21.
 35. Roller, F., et al. *Dosisreduktion in der Stamm-CT-Bildgebung bei Tumorpatienten: Vergleich von Dual-Source CT-Untersuchungen der ersten Generation und der dritten Generation bei identischen Patienten im Verlauf. in RÖFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2016.
 36. Block, M., et al., *Der neue Maßstab in der Computertomographie - Der kardiovaskuläre High end Computertomograph Siemens Somatom force nimmt den Betrieb auf – sprunghafter Fortschritt in der CT-Technologie* Klinik Augustinum Newsletter - Information für Ärzte, 2014: p. 1-4.

-
37. Hamm, C.W., et al., *Diagnostische Herzkatheteruntersuchung*. Clinical research in cardiology, 2008. **97**(12): p. 925.
 38. Gray, B., et al., *Radiation exposure during cardiac catheterisation is similar for both femoral and radial approaches*. Heart, Lung and Circulation, 2015. **24**(3): p. 264-269.
 39. Huda, W., W.T. Rowlett, and U.J. Schoepf, *Radiation dose at cardiac computed tomography: facts and fiction*. Journal of thoracic imaging, 2010. **25**(3): p. 204-212.
 40. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2008. **117**(6): p. 743-53.
 41. Morise, A.P. and F. Jalisi, *Evaluation of pretest and exercise test scores to assess all-cause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with symptoms of suspected coronary artery disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **42**(5): p. 842-850.
 42. Morise, A.P., W.J. Haddad, and D. Beckner, *Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease*. The American journal of medicine, 1997. **102**(4): p. 350-356.
 43. Bischoff, B. and J. Hausleiter, *Rationale CT-Bildgebung in der Kardiologie*. Der Internist, 2013. **54**(7): p. 810-817.
 44. Budoff, M.J., et al., *Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(21): p. 1724-32.
 45. Min, J.K., et al., *Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(12): p. 1161-70.
 46. Abdulla, J., et al., *64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J, 2007. **28**(24): p. 3042-50.
 47. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(4): p. 827-32.
 48. The, S., *CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial*. The Lancet, 2015. **385**(9985): p. 2383-2391.

-
49. Nakanishi, R. and M.J. Budoff, *A New Approach in Risk Stratification by Coronary CT Angiography*. Scientifica (Cairo), 2014. **2014**: p. 278039.
 50. Schuchlenz, H., *Bildgebung mittels Herz-CT*. Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology, 2013. **20**(3): p. 68-74.
 51. Blaha, M., et al., *Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality*. JACC Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(6): p. 692-700.
 52. Tota-Maharaj, R., et al., *Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old*. Eur Heart J, 2012. **33**(23): p. 2955-62.
 53. Budoff, M.J., et al., *Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(18): p. 1860-70.
 54. Detrano, R., et al., *Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(13): p. 1336-1345.
 55. Min, J.K., et al., *Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(8): p. 849-60.
 56. Arbab-Zadeh, A., et al., *Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification: the CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **59**(4): p. 379-387.
 57. Bittencourt, M.S., et al., *Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events*. Circ Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(2): p. 282-91.
 58. Hadamitzky, M., et al., *Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(5): p. 468-76.
 59. Hadamitzky, M., et al., *Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease*. Eur Heart J, 2013. **34**(42): p. 3277-85.

-
60. Roger, V.L., et al., *Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American heart association*. Circulation, 2012. **125**(1): p. 188-197.
 61. Hausleiter, J., et al., *Image quality and radiation exposure with prospectively ECG-triggered axial scanning for coronary CT angiography: the multicenter, multivendor, randomized PROTECTION-III study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(5): p. 484-93.
 62. Deseive, S., et al., *Prospective Randomized Trial on Radiation Dose Estimates of CT Angiography Applying Iterative Image Reconstruction: The PROTECTION V Study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(8): p. 888-96.
 63. Yang, G., et al., *Automatic centerline extraction of coronary arteries in coronary computed tomographic angiography*. Int J Cardiovasc Imaging, 2012. **28**(4): p. 921-33.
 64. Versteyslen, M.O., et al., *Additive value of semiautomated quantification of coronary artery disease using cardiac computed tomographic angiography to predict future acute coronary syndrome*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(22): p. 2296-2305.
 65. de Graaf, M.A., et al., *Automatic quantification and characterization of coronary atherosclerosis with computed tomography coronary angiography: cross-correlation with intravascular ultrasound virtual histology*. Int J Cardiovasc Imaging, 2013. **29**(5): p. 1177-90.
 66. Boogers, M.J., et al., *Automated quantification of coronary plaque with computed tomography: comparison with intravascular ultrasound using a dedicated registration algorithm for fusion-based quantification*. Eur Heart J, 2012. **33**(8): p. 1007-16.
 67. Deseive, S., et al., *Image quality and radiation dose of a prospectively electrocardiography-triggered high-pitch data acquisition strategy for coronary CT angiography: The multicenter, randomized PROTECTION IV study*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2015.
 68. Hausleiter, J., et al., *Non-invasive coronary computed tomographic angiography for patients with suspected coronary artery disease: the Coronary Angiography by Computed Tomography with the Use of a Submillimeter resolution (CACTUS) trial*. Eur Heart J, 2007. **28**(24): p. 3034-41.
 69. Thygesen, K., et al., *Third universal definition of myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(16): p. 1581-1598.
 70. Papadopoulou, S.-L., et al., *Reproducibility of computed tomography angiography data analysis using semiautomated plaque quantification software: implications for the design of longitudinal studies*. The international journal of cardiovascular imaging, 2013. **29**(5): p. 1095-1104.

-
71. Wang, J.C., et al., *Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions*. Circulation, 2004. **110**(3): p. 278-84.
 72. Harrell, F.E., Jr., K.L. Lee, and D.B. Mark, *Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors*. Stat Med, 1996. **15**(4): p. 361-87.
 73. Pencina, M.J., et al., *Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond*. Stat Med, 2008. **27**(2): p. 157-72; discussion 207-12.
 74. Leipsic, J., et al., *Sex-based prognostic implications of nonobstructive coronary artery disease: results from the international multicenter CONFIRM study*. Radiology, 2014. **273**(2): p. 393-400.
 75. Shaw, L.J., et al., *Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(20): p. 2103-2114.
 76. Motoyama, S., et al., *Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **66**(4): p. 337-346.
 77. Otsuka, K., et al., *Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2013. **6**(4): p. 448-457.
 78. Muhlestein, J.B., et al., *Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial*. Jama, 2014. **312**(21): p. 2234-43.
 79. Williams, M.C., et al., *Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2016. **67**(15): p. 1759-1768.
 80. Douglas, P.S., et al., *Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(14): p. 1291-1300.
 81. Ahmadi, N., et al., *Mortality incidence of patients with non-obstructive coronary artery disease diagnosed by computed tomography angiography*. The American journal of cardiology, 2011. **107**(1): p. 10-16.
 82. Nadjiri, J., et al., *Incremental prognostic value of quantitative plaque assessment in coronary CT angiography during 5 years of follow up*. Journal of cardiovascular computed tomography, 2016. **10**(2): p. 97-104.

-
83. de Graaf, M.A., et al., *Feasibility of an automated quantitative computed tomography angiography–derived risk score for risk stratification of patients with suspected coronary artery disease*. The American journal of cardiology, 2014. **113**(12): p. 1947-1955.
 84. Halliburton, S.S., et al., *SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT*. Journal of cardiovascular computed tomography, 2011. **5**(4): p. 198-224.

8 Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei allen die dazu beigetragen haben das diese Arbeit entstehen konnte.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Massberg für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese Dissertation an seiner Klinik durchführen zu können.

Insbesondere gilt mein Dank auch Herrn Prof. Dr. med. Hausleiter für dessen Unterstützung und die zeitnahen und konstruktiven Korrekturen, er war mir stets ein kompetenter Lehrer.

Zudem trug zur Entstehung dieser Arbeit ganz maßgeblich Herrn Dr. med. Simon Deseive bei. Bei Ihm möchte ich mich herzlichst für die um fassende Betreuung während der gesamten Zeit bedanken, für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten und die kardiale Computertomographie, für die Geduld und die Hilfsbereitschaft bei jeglichen Problem, die während der Arbeit entstanden sind.

Und zuletzt herzlichen Dank an meinen Eltern und Freunde für die permanente Unterstützung, ohne Sie wäre das gesamte Medizinstudium nicht möglich gewesen.

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich - Ramona Straub - erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Verbesserte kardiovaskuläre Risikostratifizierung durch
automatische Quantifizierung des koronaren Plaquevolumens in
der CT-Angiographie im Langzeit-Follow-up**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 05.04.2019

Ramona Straub

10 Verzeichnis der Vorveröffentlichungen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen dieser Publikationen veröffentlicht:

1. Deseive, S., Straub, R., Kupke, M., Nadjiri, J., Broersen, A., Kitslaar, PH., Massberg, S., Hadamitzky, M., Hausleiter, J.; *Automated Quantification of Coronary Plaque Volume From CT Angiography Improves CV Risk Prediction at Long-Term Follow-Up*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(2 Pt 1): p. 280-282.
2. Deseive, S., Straub, R., Kupke, M., Broersen, A., Kitslaar, PH., Massberg, S., Hadamitzky, M., Hausleiter, J.; *Quantification of coronary low-attenuation plaque volume for long-term prediction of cardiac events and reclassification of patients*. Journal of Cardiovascular Computed Tomography, 2018.